

---

---

# 研究助成業績報告集

---

---

2014（平成 26）年度 学術活動支援

公益財団法人 循環器病研究振興財団

# \* 目 次 \*

No	研 究 課 題	研究代表者	頁
1	エゼチミブ の家族性高コレステロール血症に及ぼす有用性の検討に関する研究	斯波真理子	1
2	中心血圧に関する追跡調査	河野 雄平	5
3	高血圧患者におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の尿酸排泄増加作用などに血管内皮機能に関する比較・検討	河野 雄平	8
4	治療抵抗性高血圧に対する効果的な降圧薬の併用に関する研究	河野 雄平	11
5	心機能解析ソフトウェア「Heart Function View」の解析精度とその臨床的有用性の検討	木曾 啓祐	14
6	高血圧治療におけるレザルタスの有効性に関する研究	岩嶋 義雄	18
7	生活習慣病、高血圧治療におけるオルメサルタンの有効性に関する研究	林 真一郎	23
8	慢性腎臓病患者での糖尿病管理の実態と薬物療法の有用性について	中村 敏子	26
9	急性期脳出血への降圧療法に関する研究	山上 宏	29
10	急性心筋梗塞における急性期高血糖と慢性腎臓病の院内予防及び長期予後に及ぼす影響に関する研究	野口 暉夫	31
11	心房細動と心原性塞栓症に対する薬物・非薬物療法の包括的治療戦略の検討	草野 研吾	33
12	起立負荷時心拍変動解析による自律神経機能と冠動脈疾患の相関解析	玉那霸民子	35
13	不整脈疾患でのカテーテル治療およびデバイス治療の有用性と合併症に関する研究	野田 崇	39

# エゼチミブの家族性高コレステロール血症に及ぼす有用性の検討に関する研究

国立循環器病研究センター研究所・部長  
斯波 真理子

## I. 緒 言

家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体は、著明な高LDL-C血症、幼少期よりの皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患が特徴的である。コレステロール合成阻害薬であるスタチンを中心としたLDL-C低下療法が選択されるが、LDL-C管理目標値である100 mg/dL未満への到達率は依然として低く、また心血管イベントの抑制も十分とはいえない。FHにおいてもLDL-C値低下療法後の残存リスクを管理する必要がある。

一般的に善玉コレステロールとして知られているHDL-C値の低下はFHにおけるLDL-C低下療法の残存リスクの候補として挙げられる。数々の疫学研究や観察研究においてHDL-C値の低下は心血管疾患の発症と関連があることが示されてきた。HDLの抗動脈硬化作用のうち最も重要なものは抹消に過剰に蓄積したコレステロールを引き抜き、胆汁酸に変換可能な肝臓へ運搬し、便中へ排泄する「コレステロール逆転送作用」である。しかし、コレステリルエステル転送蛋白阻害薬をはじめとするHDL-C増加治療の心血管疾患イベント抑制効果は明らかでなく、HDL-C値(HDLの量)ではなく、HDLの機能(HDLの質)がより重要であるという考え方が広まってきている。最近では冠動脈疾患の症例対照研究およびコホート研究において、患者HDLのマクロファージからのコレステロール引き抜き能が、HDL-C値よりも強い負の危険因子であることが報告された。

FH患者のHDLによるコレステロール引き抜き能は健常人に比較して低下していることが報告されているが、FH患者においてHDLによるコレステロール引き抜き能が動脈硬化の発症進展や心血管イベントと関連があるかについては明らかでない。我々は、FHヘテロ接合体患者を対象にコレステロール引き抜き能とアキレス腱肥厚、頸動脈内膜中膜複合体厚

(cIMT)、心血管疾患の存在との関連を横断研究で検討した。

## II. 対象・方法

### 対象患者

国立循環器病研究センター代謝内科に定期的に通院しているFHヘテロ接合体患者148例。患者背景は、表1に示す。平均年齢は61歳であり、男性が68名(45.8%)含まれていた。心血管疾患は56名(37.8%)が有していた。すべての患者はスタチンを内服しており、77名(52%)の患者がエゼチミブを、36名(24%)がプロブコールを、20名(14%)がコレスチミドを内服していた。ニコチン酸製剤とエイコサペンタエン酸は各6名(4%)、フィブロートは1名が内服していた。なお本研究のプロトコルは国立循環器病研究センターの倫理委員会にて承認されている(No. M21-053-4)。

### 臨床検査データ

空腹時採血を実施し、脂質等を測定した。アキレス腱厚についてはX線軟線撮影を実施し従来法により計測した。頸動脈内膜中膜複合体厚(cIMT)は、仰臥位にて総頸動脈内における最大IMTを画面中心に描出し、その両側1cmごとに計3点を計測し、3点の平均値を求め平均IMTを算出した。

### 心血管疾患の定義

1) 心電図変化もしくは血清酵素値の変化を伴う心筋梗塞、2) 虚血性脳卒中、3) 臨床的に診断された狭心症、4) 冠動脈バイパス手術もしくは経皮的冠動脈形成術の施行歴、5) 冠動脈造影で75%以上の狭窄病変を有するもの、のいずれかに該当する場合に心血管疾患ありと定義した。

### コレステロール引き抜き能の測定

マウス由来マクロファージ様細胞である J774.1 細胞に  $0.33 \mu\text{Ci}/\text{ml}$  の [ $3\text{H}$ ]-コレステロールを 24 時間作用させラベルし、その後ポリエチレングリコールを用いてアポリポ蛋白 B を除去した患者血清を 2.8% の濃度で 4 時間作用させた。細胞内の [ $3\text{H}$ ]-コレステロールは脂質抽出後に液体シンチレーションカウンターを用いてカウントし、同じくカウントした培地中の [ $3\text{H}$ ] を除して算出した。すなわち、  
 引き抜き能 (%) =  $100 \times \frac{\text{培地中}[\text{H}]}{\text{培地中}[\text{H}] + \text{細胞内}[\text{H}]}$ 。

また標準化のために健常人 11 名から採取・保存したプール血清を毎回実験に使用し、患者引き抜き能/プール血清引き抜き能の値を結果として採用した。

**表 1. 患者背景 (N = 148)**

Characteristics	
年齢 - 歳	<b>61±15</b>
男性 - 数 (%)	<b>68 (45.9)</b>
糖尿病 - 数 (%)	<b>29 (19.6)</b>
高血圧 - 数 (%)	<b>63 (42.6)</b>
喫煙歴 : 現在喫煙 - 数 (%)	<b>11 (7.4)</b>
過去喫煙 - 数 (%)	<b>46 (31.1)</b>
心血管疾患既往 - 数 (%)	<b>56 (37.8)</b>
血清脂質値 - mg/dL	
総コレステロール値	<b>196±41</b>
LDL-C 値	<b>125±35</b>
HDL-C 値	<b>50±16</b>
トリグリセリド値	<b>83 [60 - 121]</b>
コレステロール引き抜き能	<b>0.88±0.13</b>

### III. 結 果

#### FH 患者におけるコレステロール引き抜き能

FH 患者におけるコレステロール引き抜き能の標準化後の平均値は  $0.88 \pm 0.13$  であった。コレステロール引き抜き能は図 1 のように HDL-C 値とは正の関連を示した ( $R = 0.80$ 、  $P < 0.0001$ )。

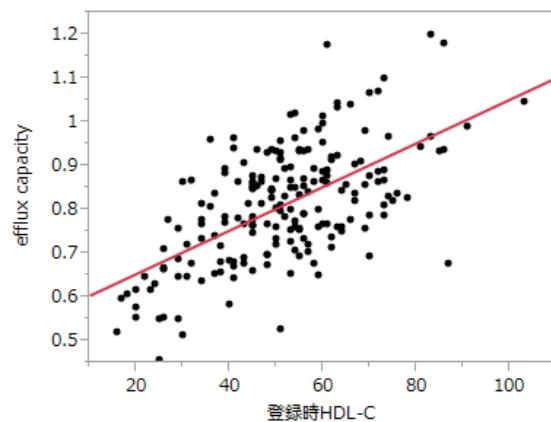


図 1. HDL-C 値とコレステロール引き抜き能との関連

#### コレステロール引き抜き能とアキレス腱厚との関連

単相関においてコレステロール引き抜き能はアキレス腱厚と負の関連を示した ( $R = -0.33$ 、  $P < 0.0001$ )。年齢と性別を調整した線形回帰分析、および年齢と性別に加えて冠動脈危険因子として喫煙歴の有無、高血圧の有無、糖尿病の有無、肥満の有無、LDL-C 値を独立変数として加え調整した線形回帰分析においてもコレステロール引き抜き能の低下はアキレス腱厚と関連があった (表 2)。しかし、HDL-C 値を独立変数としてさらに加えた解析においてはこの関連は弱まり、統計学的有意差は消失した (表 2)。

#### コレステロール引き抜き能と頸動脈 IMT との関連

単相関においてコレステロール引き抜き能は最大頸動脈 IMT と負の関連を示した ( $R = -0.38$ 、  $P < 0.0001$ )。同様にコレステロール引き抜き能は平均頸動脈 IMT とも負の関連を示した ( $R = -0.36$ 、  $P < 0.0001$ )。年齢と性別を調整した線形回帰分析、および年齢と性別に加えて冠動脈危険因子として喫煙歴の有無、高血圧の有無、糖尿病の有無、肥満の有無、LDL-C 値を独立変数として加え調整した線形回帰分析においてもコレステロール引き抜き能の低下は平均頸動脈 IMT (表 3) と関連があった。しかし、HDL-C

値を独立変数としてさらに加えた解析においては、両方ともアキレス腱厚と同様にこの関連は弱まり、統計学的有意差は消失した（表3）

**表2. コレステロール引き抜き能とアキレス腱厚との関連**

Linear-Regression Covariates	β 係数 (95% CI)	P 値
年齢と性別	-0.08 (-0.14 to -0.02)	0.0101
年齢、性別と冠危険因子*	-0.06 (-0.12 to -0.004)	0.0376
年齢、性別、冠危険因子*とHDL-C値	-0.03 (-0.12 to 0.06)	0.4771
年齢、性別、冠危険因子*とアボA-I値	-0.01 (-0.10 to 0.08)	0.8722

\* 冠危険因子：喫煙歴（現在、過去）、糖尿病の有無、高血圧の有無、肥満（BMI≥25）の有無、とLDL-C値。

**表3. コレステロール引き抜き能と平均頸動脈IMTとの関連**

Linear-Regression Covariates*	β 係数 (95% CI)	P 値
年齢と性別	-0.01 (-0.01 to -0.002)	0.0118
年齢、性別と冠危険因子*	-0.01 (-0.01 to -0.001)	0.0345
年齢、性別、冠危険因子*とHDL-C値	-0.003 (-0.01 to 0.01)	0.6285
年齢、性別、冠危険因子*とアボA-I値	0.002(-0.01 to 0.01)	0.6975

\* 冠危険因子：喫煙歴（現在、過去）、糖尿病の有無、高血圧の有無、肥満（BMI≥25）の有無、とLDL-C値。

コレステロール引き抜き能と心血管疾患の存在との関連

表4に示すとおり、心血管疾患の既往がある患者は既往がない患者に比較して平均年齢および平均体格指数（body mass index）が高く、喫煙歴のある者、高血圧症および糖尿病の合併率が高かった。血清 LDL-C 値は両群で差はなかったが、HDL-C 値は心血管疾患を有する者で有意に低く、血清 TG 値は高かった。コレステロール引き抜き能は心疾患を有する者で有意に低かった（(0.80±0.14 vs 0.92±0.11; P < 0.0001)）。

次に心血管疾患の有無に関するロジスティック回帰分析を実施したところ、年齢、性別、冠動脈危険因子として喫煙歴の有無、高血圧の有無、糖尿病の有無、肥満の有無、LDL-C 値および HDL-C 値を独立変数として加え調整した線形回帰分析においてもコレステロール引き抜き能の低下は心血管疾患の存在と関連があり、コレステロール引き抜き能は HDL-C 値よりも強い負のリスク因子であった（表5）。各冠危険因子のうち、コレステロール引き抜き能以外に

高血圧症が心血管疾患の存在と関連があった。

**表4. 心血管疾患の有無と臨床パラメータ**

	心血管疾患あり (N = 56)	心血管疾患なし (N = 92)	P 値
年齢 - 歳	68±13	57±15	
男性 - 数 (%)	35 (62.5)	33 (35.9)	0.0008
糖尿病 - 数 (%)	18 (32.1)	11 (12.0)	0.004
高血圧 - 数 (%)	40 (71.4)	23 (25.0)	< 0.0001
喫煙歴 - 数 (%)	33 (58.9)	24 (26.1)	< 0.0001
BMI - kg/m <sup>2</sup>	23.0±2.6	21.5±2.9	0.0029
血清脂質値 - mg/dL			
総コレステロール値	182±35	205±39	0.0005
LDL-C 値	118±29	129±34	0.0585
HDL-C 値	41±15	57±14	< 0.0001
トリグリセリド値	102 [70-130]	71 [57-103]	0.0014
コレステロール引き抜き能	0.80±0.14	0.92±0.11	< 0.0001

**表5. 心血管疾患の有無に関するロジスティック解析**

	オッズ比 (95%CI)	P 値
年齢	1.03 (0.99 - 1.08)	0.1440
性別（女性）	0.86 (0.22 - 3.46)	0.8286
高血圧	3.86 (1.38 - 11.3)	0.0097
糖尿病	2.95 (0.95 - 9.67)	0.0622
喫煙歴（現在・過去）	2.49 (0.75 - 8.57)	0.1370
肥満	2.53 (0.63 - 11.0)	0.1926
LDL-C 値	0.99 (0.97 - 1.00)	0.0518
HDL-C 値	0.99 (0.94 - 1.04)	0.7182
コレステロール引き抜き能	0.94 (0.88 - 1.00)	0.0231

#### IV. 考 察

本研究ではスタチン等の LDL-C 低下療法をすでに施行されている FH ヘテロ接合体患者においても、コレステロール引き抜き能の低下は HDL-C 値と独立して心血管疾患の存在と関連があることを初めて明らかにした。残存リスクの観点から、HDL 機能としてのコレステロール引き抜き能は FH ヘテロ接合体患者においてリスクマーカーもしくは治療ターゲットとなりうるかもしれない。

コレステロール引き抜き能の低下はアキレス腱厚の大きさとも関連することを初めて明らかにした。この関係は年齢や性別、冠危険因子（喫煙・高血圧・糖尿病・肥満・LDL-C 値）を独立変数として調整しても保持されていた。このことはアキレス腱をはじめとする黄色腫形成にマクロファージの泡沫化および脱泡沫化が関与しているという過去の報告を支持するものである。また無症候性動脈硬化症の指標である頸動脈 IMT の増大ともコレステロール引き抜き能は関連していた。この関係はアキレス腱厚との関

連と同様に、年齢や性別、冠危険因子（喫煙・高血圧・糖尿病・肥満・LDL-C 値）を独立変数として調整しても保持されていた。このことは FH ヘテロ接合体患者における動脈硬化形成・進展の抑制には HDL の機能が重要であることを示唆している。しかし、コレステロール引き抜き能とアキレス腱厚および頸動脈 IMT との関連は血清 HDL-C 値を調整因子として加えると弱まったことから、HDL 機能としてコレステロール引き抜き能に加えて抗炎症作用や抗酸化作用も寄与している可能性が示唆された。実際、Oosterveer らは FH 患者における腱黄色腫形成の程度はコレステロール逆転送系や LDL の酸化に関する遺伝子多様性と関連していることを報告している。また Artieda らは FH 患者における黄色腫形成は酸化 LDL に応答する炎症性反応が関与していることを報告している。

コレステロール引き抜き能の低下が血清 HDL-C 値の低下とは独立して CVD の存在と関連していたことは意義深いと考える。FH ヘテロ接合体患者においてアキレス腱厚や頸動脈 IMT は心血管疾患のリスクマーカーとして過去に報告されてきたが、すべてを予測することはできない。コレステロール引き抜き能により心血管疾患の存在を予測できるのであればリスクマーカーとして有意義であろう。

今後はコレステロール引き抜き能がリスクマーカーであるかをさらに明らかにするために前向き観察研究による検討が望まれる。また HDL 機能を改善するメカニズムの解明や薬物等の介入効果を明らかにすることで、FH ヘテロ接合体患者の残存リスクをより低下させることができると考えられる。

## V. 結 論

高 LDL-C 血症により心血管疾患発症リスクを有する FH ヘテロ接合体患者において、HDL 機能としてのコレステロール引き抜き能の低下がよりリスクを上げる因子となっていることが明らかとなった。

## VI. 研究協力者

道倉 雅仁・国立循環器病研究センター研究所病態代謝部・研修生  
富家 千鶴・国立循環器病研究センター研究所病態代謝部・研修生  
小倉 正恒・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研究員  
横野 久士・国立循環器病研究センター・糖尿病・

代謝内科医長

岸本 一郎・国立循環器病研究センター・糖尿病・

代謝内科医長

玉那羆民子・国立循環器病研究センター・糖尿病・

代謝内科医師

大畠 洋子・国立循環器病研究センター・糖尿病・

代謝内科医師

橡谷 真由・国立循環器病研究センター・糖尿病・

代謝内科医師

肥塚 謙・国立循環器病研究センター・糖尿病・代

謝内科レジデント

菱田 藍・国立循環器病研究センター・糖尿病・代

謝内科レジデント

宮本 恵宏・国立循環器病研究センター・集団検診

部長

堀 美香・国立循環器病研究センター研究所・病

態代謝部・研究員

和田 俊輔・国立循環器病研究センター研究所・病態

代謝部・流動研究員

柴田 映子・国立循環器病研究センター研究所・病態

代謝部・特任研究員

山本 剛史・国立循環器病研究センター研究所・病

態代謝部・客員研究員

森本めぐむ・国立循環器病研究センター研究所・病

態代謝部・研究補助員

駒井 仁美・国立循環器病研究センター研究所・病

態代謝部・研究補助員

和田郁人・国立循環器病研究センター研究所・病態

代謝部・研修生

澤村元気・国立循環器病研究センター研究所・病態

代謝部・研修生

吉田晶子・国立循環器病研究センター研究所・病態

代謝部・事務補助員

# 中心血圧に関する追跡研究

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科部長

河野 雄平

## I. 緒言

高血圧は心血管疾患の主要な危険因子であるが、血圧と心血管疾患との関連については、通常測定される上腕動脈の血圧より、心臓に近い大動脈などの中心動脈の血圧（中心血圧）がより重要と考えられる。中心血圧は、非侵襲的に計測された橈骨動脈の脈波解析により推計できることが示されている。また、その関連指標である Augmentation Index (AI : 大動脈反射波の指標) も、動脈硬化や心血管疾患との関連が注目されている。

高血圧の治療においては降圧の程度や目標血圧値、降圧薬が重要と考えられるが、ASCOT-CAFÉ (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial - Conduit Artery Function Evaluation) 研究では心血管予後に中心血圧の差が関与することが示唆された。また、本研究の先行研究である中心血圧研究 (ABC-J: Antihypertensives and Blood pressure of Central artery study in Japan) では、多施設共同の横断的検討において、各種の降圧薬が中心血圧や AI に異なる効果を及ぼし、血管拡張性の降圧薬がこれらをより低下させることが明らかになった。しかし、降圧薬の中心血圧や AI への効果や、それらと心血管疾患との関連をより明らかにするには、多数の高血圧患者についての縦断的研究による検討が必要である。

本研究 (ABC-J追跡研究) は、通常診療の範囲内で降圧薬内服中あるいは降圧治療を開始した高血圧患者を対象として、(1) 中心血圧と予後の関係を検討する、(2) 降圧薬治療の継続による中心血圧の変化を上腕血圧と比較する、(3) 降圧治療開始前後の中心血圧の変化を上腕血圧と比較し各降圧薬の特徴を中心血圧への効果として評価すること、を目的とする多施設共同研究で、2009年に開始された。本年度は登録症例の追跡調査を行った。

## II. 対象・方法

### 【対象】

- 1) 継続症例：外来通院中の高血圧患者で、平成 19 年の中心血圧スタディ参加者
- 2) 新規症例：外来通院中の高血圧患者で、以下の条件を満たすもの：①降圧薬服用中もしくは新たに降圧薬を服用開始、②年齢 35 歳以上、性別は問わない、③脈波血圧計 (HEM-9000AI) により橈骨動脈脈波解析を 1 回以上施行済み

目標症例数：200 例（共同研究全体で 2500 例）

本研究への協力の同意は、対象者に説明文書を用いて説明し、本人の署名により同意を得る。

### 【方法】

- 1) 脈波検査

脈波血圧計 (HEM-9000AI、オムロンヘルスケア) を使用して、血圧および脈波パラメータ (AI, SBP2) の測定を行う。本検査は非侵襲的で、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにおいて、血管障害評価の検査として推奨されている。同機器は薬事法認可品であり、安全性が確認されている。

- 2) 調査方法

①12か月ごとの定期的調査により以下の情報を収集する。匿名化されたデータを中央事務局に届ける。  
②脈波血圧計のフラッシュメモリに記録されている検査履歴のデジタルデータから、血圧および橈骨動脈脈波パラメータを収集する。

- 2) 診療録からの転記：

①服用中の降圧薬の薬剤名を含む治療内容  
②血液検査（血糖、脂質、腎機能、電解質）  
③尿検査（尿タンパク、微量アルブミン）  
④心血管機能検査（心エコー：オプション）  
⑤患者属性（年齢、性別、身長、体重、既往歴、家族歴、生活習慣）  
⑥心血管イベントの有無、生存／死亡の確認  
④エントリーからの個々の症例の追跡期間は 2 年以上を目標とする。

### 【研究全体組織】

中央事務局 :	自治医科大学
自治医科大学 (代表)	教授 島田和幸
(中央事務局)	講師 宮下 洋
東北大学	教授 今井 潤
	准教授 橋本潤一郎
九州大学	教授 砂川賢二
	准教授 廣岡良隆
国立循環器病研究センター	部長 河野雄平
	医長 岩嶋義雄
愛媛大学	准教授 小原克彦
	講師 田原康玄
埼玉医科大学	教授 鈴木洋通
	教授 竹中恒夫
東京医科大学八王子医療センター	
	教授 高沢謙二
	曾澤 彰

### III. 結 果

ABC-J 追跡研究には、当施設からは 57 例が登録された。本年度は登録された症例の追跡調査を行い、降圧薬を含む治療内容、血液・尿検査、心血管機能検査、患者属性、心血管イベントの有無、生存／死亡の確認を診療録に基づいて調べ、得られたデータを中央事務局に送付した。得られたデータは他施設からの資料と合わせて、中央事務局において解析された。これまで全体では、脳・心・腎のイベントや死亡など、350 を超えるイベントが報告されている。

### IV. 考 察

中心血圧と心血管疾患との関連が注目されており、また降圧薬により中心血圧と上腕血圧への効果が異なることが明らかになってきた。本研究の先行研究である中心血圧スタディ (ABC-J) では、多数例の治療中の高血圧患者を対象とした多施設共同の横断的検討において、各種の降圧薬が中心血圧や AI に異なる効果を及ぼし、血管拡張性の降圧薬（アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、 $\alpha$ 遮断薬）が、血管をあまり拡張しない降圧薬（ $\beta$ 遮断薬、利尿薬）に比べて、これらをより低下させることが認められた。

しかし、各種の降圧薬の中心血圧や AI への効果や、それらの心血管疾患との関連をより明らかにするには、多数の高血圧患者についての縦断的研究による検討が必要と考えられる。ABC-J 追跡研究は、降圧薬

内服中あるいは降圧治療を開始した高血圧患者を対象として、多施設共同で、中心血圧と予後の関係を検討し、降圧薬治療の継続による中心血圧の変化を上腕血圧と比較し、各降圧薬の特徴を中心血圧への効果として評価すること、を目的とするものである。本研究の最終結果はまだ論文化されていないが、共同研究全体では 4000 例以上が登録され、多数の心血管イベントが報告されており、順調に進捗したと考えられる。本研究により、中心血圧と臓器障害や心血管予後との関連や、それに及ぼす各種降圧薬の効果について、多くの新知見が得られることが期待される。

### V. 結 論

中心血圧は上腕血圧より臓器障害や心血管疾患により密接に関連し、臨床上有用な指標と考えられる。ABC-J 追跡研究は、降圧薬治療中あるいは治療を開始した高血圧患者を対象として、中心血圧と心血管予後を検討する多施設共同の縦断的研究である。本年度は、登録症例について追跡調査を行った。本研究により、中心血圧と臓器障害や心血管予後との関連や、それに及ぼす各種降圧薬の効果について、多くの新知見が期待される。

### VI. 研究協力者

岩嶋義雄 国立循環器病センター  
高血圧・腎臓科 医長

### VII. 参考文献

- 1) Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier A, et al: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
- 2) 河野雄平：各種降圧薬の中心動脈圧の低下効果。 *血圧* 2009; 16: 777-781.
- 3) 安田久代, 河野雄平：高血圧病態における中心動脈血圧の意義。 *高血圧 (上)* 第 4 版基礎編, 日本臨床 2009; 67 卷 増刊号 6: 108-112.
- 4) Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, et al: Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2010; 23: 260-268.

- 5) Townsend RR, Roman MJ, Najjar SS, Cockcroft JR, Feig PU, Stockbridge NL: Central blood pressure measurements – an opportunity for efficacy and safety in drug development? *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 211-214.
- 6) 河野雄平, 高田英明 : 血圧測定 : 診察室血圧, 家庭血圧, 24時間血圧, AI, 中心血圧. *Diabetes Frontier* 2012; 23: 467-472.
- 7) Ohta Y, Kawano Y, Iwashima Y, Hayashi S, Yoshihara F, Matayoshi T, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, Horio T: Control of home blood pressure with an amlodipine- or losartan-based regimen and progression of carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients: the HOSP substudy. *Clin Exp Hypertens* 35: 279-284, 2013.
- 8) Roman MJ, Devereaux RD: Associations of central and peripheral blood pressures with intermediate cardiovascular phenotypes. *Hypertension* 63: 1148-1153, 2014.

# 高血圧患者におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の尿酸排泄増加作用・ならびに血管内皮機能に関する比較・検討

—Effect of angiotensin receptor blocker on uric acid excretion or vascular endothelial function

国立循環器病研究センター・高血圧・腎臓科部長  
河野雄平

## I. 緒言

降圧療法においては、血圧値だけでなく、心血管疾患のリスクである脂質異常症や糖尿病、高尿酸血症などの生活習慣病のトータルな治療をめざし、動脈硬化の進展を防ぐことが重要である。高尿酸血症は独立した心血管病の危険因子であるだけでなく<sup>1,2)</sup>、慢性腎臓病（CKD）の発症・進展と関係すること<sup>3)</sup>が報告されていることから、その管理が見直されている。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）のロサルタンは、腎尿細管の尿酸トランスポーターであるurate transporter 1 (URAT1) の阻害により血清尿酸値を低下させるが<sup>4)</sup>、イルベサルタンもロサルタンと同様に URAT1 阻害効果を有することが報告されている<sup>5)</sup>。

今回、ロサルタン以外の ARB 内服下の高尿酸血症合併高血圧患者を対象に、病型分類を評価し、イルベサルタンへ変更後の尿酸動態について検討した。

## II. 対象・方法

対象は、血清尿酸値 (UA >7 mg/dl もしくは尿酸降下薬服用にもかかわらず UA >6 mg/dl で、ロサルタン以外の ARB 内服下の高尿酸血症合併高血圧外来患者 17 名（平均年齢 68±13 歳、男性 11 名、女性 6 名）である。投与されていた ARB は、オルメサルタン（5 名）、カンデサルタン（3 名）、バルサルタン（2 名）、テルミサルタン（7 名）であった。全員に尿酸管理が不十分であることを説明し、イルベサルタンへの切り替えの同意を得た。使用されていた ARB を常用量換算で対応するイルベサルタン（50~200 mg/日）へ変更し、3 カ月間投与した。降圧薬の切り替え時には wash-out 期間は設け

ず、試験期間中は降圧薬の用量は変更しなかった。対象者の服用降圧薬は ARB 100%、Ca 拮抗薬 82%、利尿薬 47%、α遮断薬 6%、β遮断薬 12% であった。尿酸降下薬服用者は 5 名（尿酸生成抑制薬 3 名、尿酸排泄促進薬 2 名）であった。試験期間中は他の降圧薬やその他の薬剤は変更しなかった。

外来血圧は、5 分間安静後、座位での 2 回の血圧平均値を用いた。家庭血圧は、受診前 3 日間の朝の血圧値の平均値を用いた。薬剤変更前に空腹時採血をおこない、随時尿中尿酸／クレアチニン比 (UUA / UCr)、24 時間蓄尿において尿酸排泄量 (EUA) と尿酸クリアランス (CUA) を評価し、イルベサルタンへの変更 3 カ月後に再評価した。また、臓器保護作用の評価として、尿中アルブミン量、頸動脈内膜中膜厚、脈波伝播速度 (baPWV)、血流依存性血管拡張反応 (FMD) を、炎症マーカーの monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、酸化ストレスマーカーの尿中 8-Hydroxydeoxyguanosine (8OHdG) を測定した。推算糸球体濾過 (eGFR) は男性 : 194 × 血清クレアチニン<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup>、女性 : 194 × 血清クレアチニン<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup> × 0.739 の式を用いて算出した<sup>6)</sup>。

結果は平均±標準偏差で示し、統計には対応のある t 検定と χ<sup>2</sup> 検定を用い、p<0.05 を有意差ありとした。

## III. 結果

表 1 にイルベサルタンへの変更前後の各パラメーターを示す。ロサルタン以外の ARB 服用時の全対象者の eGFR は 55±19 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> で、CKD ステージ 2 が 8 名、ステージ 3 が 6 名、ステージ 4 が 3 名含まれていた。UA は 7.6±0.7 mg

/dl, UUA/UCr は  $0.43 \pm 0.21$ , 24 時間蓄尿における EUA は  $0.25 \pm 0.10$  mg/kg/時, CUA は  $3.57 \pm 1.63$  ml/分で、随時尿では全対象者 17 名中 16 名 (94.1%) が尿酸排泄低下型に分類され、24 時間蓄尿では全例が尿酸排泄低下型であった。

表1 他のARBからイルベサルタンへの変更前後の指標

	他の ARBs	イルベサルタン
診察室血圧 (mmHg)	$127 \pm 10/70 \pm 13$	$125 \pm 11/70 \pm 12$
家庭血圧 (mmHg)	$130 \pm 16/67 \pm 15$	$122 \pm 13/68 \pm 10$
血清尿素窒素 (mg/dl)	$20 \pm 8$	$19 \pm 9$
eGFR (ml/分/1.73 m <sup>2</sup> )	$55 \pm 19$	$58 \pm 20^*$
UA (mg/dl)	$7.6 \pm 0.7$	$7.0 \pm 0.8^{**}$
血糖 (mg/dl)	$106 \pm 16$	$101 \pm 13^*$
HbA1c (%)	$6.0 \pm 0.8$	$5.9 \pm 0.7$
LDL-コレステロール (mg/dl)	$115 \pm 26$	$109 \pm 21$
HDL-コレステロール (mg/dl)	$49 \pm 11$	$50 \pm 10$
中性脂肪 (mg/dl)	$138 \pm 51$	$140 \pm 72$
UUA/UCr	$0.43 \pm 0.21$	$0.46 \pm 0.26$
EUA (mg/kg/時)	$0.25 \pm 0.10$	$0.27 \pm 0.13$
CUA (ml/分)	$3.57 \pm 1.63$	$4.44 \pm 2.68^*$
尿中アルブミン量 (mg/g·Cr)	$409 \pm 1.166$	$370 \pm 999$
血清 MCP-1 (pg/ml)	$324 \pm 123$	$278 \pm 76$
尿中 8OHdG (ng/ml/Cr)	$12.9 \pm 6.1$	$11.5 \pm 4.5$
FMD (%)	$4.9 \pm 2.1$	$5.1 \pm 1.7$
baPWV (m/s)	$1.779 \pm 411$	$1.727 \pm 418$
頸動脈内膜中膜厚 (mm)	$0.78 \pm 0.19$	$0.80 \pm 0.20$

(平均±標準偏差),

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. 他の ARB

イルベサルタンの投与量は平均 106 mg (50 mg 2 名, 100 mg 13 名, 200 mg 2 名) であった。イルベサルタンへの変更 3 カ月後, 診察室血圧, 家庭血圧は低下傾向を示したが, 有意ではなかった(表1)。UA と血糖は有意な低下を認め [UA :  $7.6 \pm 0.7$  vs.  $7.0 \pm 0.8$  mg/dl, p<0.01, (図1), 血糖 :  $106 \pm 16$  vs.  $101 \pm 13$  mg/dl, p<0.05], eGFR は有意な増加を示した ( $55 \pm 19$  vs.  $58 \pm 20$  ml/分/ $1.73\text{m}^2$ , p<0.05)。UUA/UCr は上昇傾向を ( $0.43 \pm 0.21$  vs.  $0.46 \pm 0.26$ , n.s.), CUA は有意な上昇

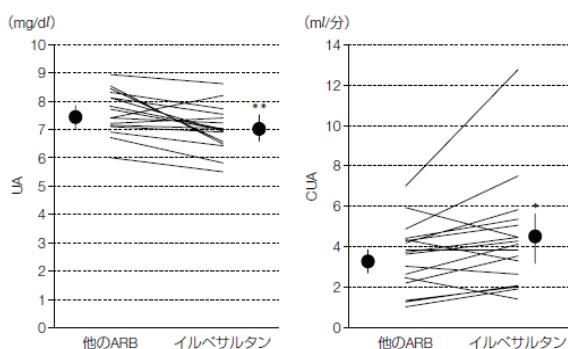


図1 イルベサルタン変更前後の尿酸動態の変化

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. 他の ARB

を認めた ( $3.57 \pm 1.63$  vs.  $4.44 \pm 2.68$ , p<0.05, 図2)。CUA の変化は, UA の変化と有意な負相関を示した ( $r=-0.43$ , p<0.05, 図2)。尿酸排泄促進

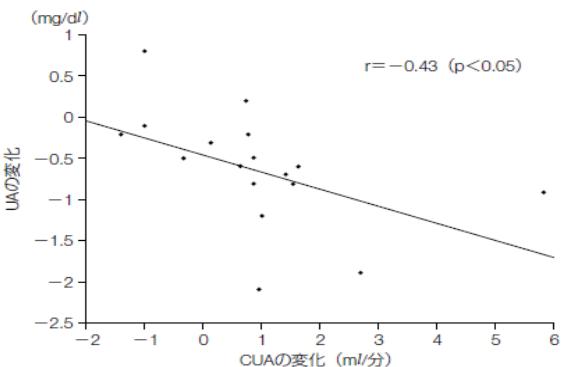


図2 ARB 変更後の CUA と UA の変化の関係

薬服用者, 尿酸生成抑制薬服用者, 尿酸降下薬非服用者において, CUA 増加作用や尿酸降下作用に有意差を認めなかつた。尿中アルブミン量, MCP-1, 尿中 8OHdG, baPWV は低下傾向を, FMD は増加傾向を示したが, いずれも有意ではなかつた。ARB 別の UA の変化に関しては, オルメサルタン群とテルミサルタン群で UA の有意な低下がみられ, バルサルタン群とカンデサルタン群においては低下傾向を示したが, 有意な変化ではなかつた。また, イルベサルタンへの変更後の尿酸動態の改善はいずれの CKD ステージでもみられ, ステージ別における尿酸動態の変化に有意差を認めなかつた(表2)。

表2 CKD ステージ別尿酸動態の変化

CKD ステージ	2 (n=8)	3 (n=6)	4 (n=3)
△UA (mg/dl)	$-0.7 \pm 0.6$	$-0.5 \pm 0.7$	$-0.8 \pm 1.2$
△UUA/UCr	$0.06 \pm 0.17$	$0.01 \pm 0.11$	$0.02 \pm 0.04$
△EUA (mg/kg/時)	$0.04 \pm 0.10$	$0.02 \pm 0.05$	$0.02 \pm 0.05$
△CUA (ml/分)	$1.3 \pm 2.26$	$0.58 \pm 0.95$	$0.41 \pm 0.70$

(平均±標準偏差), CKD : 慢性腎臓病

#### IV. 考 察

高尿酸血症は肥満, 高血压, 脂質異常症, 耐糖能異常などの生活習慣病を合併することが多く, メタボリックシンドロームを伴う高血圧患者では高頻度に高尿酸血症を合併する。降圧薬のなかで Ca 拮抗薬, ARB, ACE 阻害薬, α遮断薬, カリウム保持性利尿薬は尿酸代謝に悪影響を及ぼさないと考えられているが, ARB のロサルタンはベンズプロマロンと同様に腎尿細管に存在する URAT1 を阻害して尿酸排泄を増加させ, UA を平均 0.7 mg/dl 低下

させることが報告されている<sup>7)</sup>。本研究では、イルベサルタンへの変更後、UAは約0.6 mg/dl低下し、とくにオルメサルタン、テルミサルタンからの変更で尿酸動態が有意に改善した。オルメサルタンではURAT1, voltage-driven urate transporter 1 (URATv1) 阻害作用が認められておらず、またテルミサルタンはURAT1, URATv1 阻害作用が認められているが<sup>8)</sup>、尿中に排泄されないため臨床的に尿酸排泄促進作用はほとんど認められない。一方で、イルベサルタンはURAT1 およびURATv1 による尿酸取り込み阻害作用があり<sup>9)</sup>、とくにUAが7 mg/dl以上の症例においてその効果が明らかである。また、イルベサルタンには尿酸低下作用だけでなく、尿中アルブミン抑制作用などの腎に対する臓器保護作用、FMD改善作用、炎症に関するMCP-1/CDR2系の抑制作用、PPAR-g活性化作用などが報告されている<sup>8)</sup>。本研究においては、イルベサルタンへの変更後に尿アルブミン排泄量、baPWV、MCP-1、尿中8OHdGは減少傾向を、FMDは増加傾向を示したもの、有意ではなく、他のARBにくらべて明らかな抗炎症作用や抗酸化作用を認めなかつた。しかしながら、イルベサルタンへの切り替えにより血糖値の有意な低下が認められたことから、PPAR-g活性化作用の関与が示唆される。

本検討では、全例が他のARBからイルベサルタンへの切り替えをおこなった対照のない研究で、症例数も少なく、イルベサルタンの投与期間は3カ月であった。イルベサルタンの臓器保護などの効果をより明らかにするには、多数例についての無作為試験による長期的な検討が必要である。

## V. 結 論

高尿酸血症患者は、他の生活習慣病を合併している例が多く、また高血圧患者ではそのほとんどが尿酸排泄低下型であり、尿酸低下作用を介したCKDや心血管病の発症および進展を予防するためにも尿酸値に配慮した降圧治療が望ましい。イルベサルタンは尿酸動態を改善することから高尿酸血症合併高血圧に有用と思われる。

## VI. 研究協力者

岩嶋義雄・氏名・国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科・医長  
大田裕子・国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科・医員/門司掖済会病院 内科・部長

林真一郎・国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科・医員  
楠博・国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科・医員

## VII. 参考文献

- 1) Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortalityThe NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. JAMA 2000; 283: 2404-2410.
- 2) Bos M, Koudstaal P, Albert H, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. Stroke 2006; 37: 1503-1507.
- 3) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis 2004; 44: 642-650.
- 4) Fauvel P, Velon S, Berra N, et al. Effects of losartan on renal function in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 259-263.
- 5) Nakamura M, Anzai N, Jutabha P, et al. Concentration-dependent inhibitory effects of irbesartan on renal uric acid transporters. J Pharmacol Sci 2010; 114: 115-118.
- 6) Matuo S, Imai E, Yasuda Y, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-992.
- 7) Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. J Pharmacol Exp Ther 2007; 320: 211-217.
- 8) Proudfoot J, Croft K, Puddey I, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibits basal as well as low-density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 846-853.

# 治療抵抗性高血圧に対する効果的な 降圧薬の併用に関する研究

-Effective combination therapy for therapy resistant hypertension-

国立循環器病研究センター・高血圧・腎臓科部長  
河野 雄平

## I. 緒言

心血管疾患発症予防のためには厳格な降圧が重要であり、厳格な降圧目標を達成するためには降圧薬の併用療法がしばしば必要となる。降圧薬の併用としてアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）と利尿薬の併用は、わが国の「高血圧治療ガイドライン2014（JSH2014）」<sup>1)</sup>でも推奨されている。ARBと利尿薬の組み合わせは、食塩感受性の面から相乗的な降圧効果が得られること、利尿薬投与によるインスリン感受性の低下（耐糖能の異常）や低カリウム（K）血症をARBが相殺すること、さらにロサルタンではその特異的な尿酸排泄促進作用が利尿薬による血中尿酸値上昇も抑えることなど利点が大きい。

本研究では、降圧不十分例における種々の降圧薬からロサルタン／ヒドロクロロチアジド（HCTZ）配合剤への切り替えによる降圧効果、臨床検査パラメータの変化と降圧効果に寄与する因子について検討し、その治療効果を予測するための因子について検討している。

## II. 対象・方法

対象は、1種類以上の降圧薬服用にてJSH2014<sup>1)</sup>に示す降圧目標に達しない本態性高血圧患者30例で、ロサルタン50mg/HCTZ12.5mg配合剤(1錠/日、朝1回投与)への切り替え(一部は追加投与)前と切り替え約3ヶ月後で外来血圧・心拍数、家庭血圧をそれぞれ比較した。外来血圧・心拍数は20分以上の安静後座位で測定し、切り替え前後でのそれぞれ3受診の平均を外来血圧値・心拍数とした。家庭血圧は早朝(起床後1時間以内、朝食前)および/または就寝前に毎日測定しているそれぞれ19例、15例のみを解析の対象とし、切り替え前後それぞれ

の外来受診前1週間の平均値を採用した。

また、ロサルタン/HCTZへの切り替え前後で血液検査を実施し、糖・脂質パラメーター、腎機能、尿酸、C反応性蛋白(CRP)を測定した。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rは空腹時血糖(mg/dl) × 空腹時インスリン(μU/ml) / 405で求めた。推定糸球体濾過率は日本腎臓学会のCKD診療ガイドライン<sup>2)</sup>に従い、改訂MDRD簡易式より求めた。さらに随時尿にて尿中アルブミンを測定し、その排泄率を尿中アルブミン/クレアチニン比(mg/g Cr)で表した。

統計解析はStatView(Version 5.0)を用いて行われ、値(連続変数)は平均±標準偏差で表された。切り替え前後での血圧、心拍数ならびに臨床検査パラメーターの各変化の有意差はpaired-t検定を用いて評価した。但し、CRP、尿中アルブミンについては非対称分布のため、ノンパラメトリックテスト(Wilcoxon signed rank test)を用いて有意差検定を行った。各解析ともP値0.05未満を統計学的有意と判定した。

## III. 結果

本研究対象者30例の患者背景を表1に示す。平均年齢は63±13歳男性10例、女性20例で、平均のbody mass index(BMI)は25kg/m<sup>2</sup>であった。切り替え前の服用降圧薬はARB12例、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬2例、利尿薬11例、カルシウム(Ca)拮抗薬17例、β遮断薬7例、α遮断薬1例であった。このなかでロサルタン/HCTZへ切り替えられたものとの降圧薬はARB6例、ACE阻害薬2例、ARB+利尿薬6例、利尿薬4例、Ca拮抗薬5例、β遮断薬3例で、残り4例は切り替えなしの追加投与であった。切り替え以外の薬剤は試験期間中投与量、投与方法とも変えずに継続した。

ロサルタン/HCTZへの切り替えにより、外来収縮期血圧は $157.5 \pm 14.6$ mmHgから $144.6 \pm 13.2$ mmHgへ、外来拡張期血圧は $88.3 \pm 10.8$ mmHgから $80.8 \pm 7.7$ mmHgへとそれぞれ有意に低下した(ともにp<0.01)。外来心拍数は切り替え前69.3±8.2bpm、切り替え後69.9±8.1bpmと変化はなかった(p=0.51)。

表1 患者背景

年齢(歳)	63±13
性別(男/女)	10/20
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25±3
服用降圧薬(切り替え前)	
ARB	12 (40%)
ACE 阻害薬	2 (7%)
利尿薬	11 (37%)
Ca 拮抗薬	17 (57%)
β 遮断薬	7 (23%)
α 遮断薬	1 (3%)
切り替え降圧薬	
ARB	6例
ACE 阻害薬	2例
ARB+利尿薬	6例
利尿薬	4例
Ca 拮抗薬	5例
β 遮断薬	3例
なし(追加のみ)	4例

家庭血圧は、早朝および就寝前とともに、収縮期・拡張期血圧とも有意な低下を示した(早朝: 収縮期血圧 $152.4 \pm 15.6$ → $138.5 \pm 9.2$ mmHg、拡張期血圧 $88.5 \pm 12.3$ → $81.7 \pm 8.7$ mmHg、就寝前: 収縮期血圧 $143.9 \pm 15.2$ → $130.9 \pm 12.4$ mmHg、拡張期血圧 $83.2 \pm 12.5$ → $77.1 \pm 9.7$ mmHg、いずれもp<0.01)。

切り替え前後の臨床検査データの変化では、糖・脂質の各パラメータに変化はみられず、HOMAも有意な変化はなかった。腎機能では、尿素窒素、クレアチニンは軽度な増加をみたが、eGFRに有意な低下はなかった。血清K、尿酸値にも変化はみられなかった。CRPおよび尿中アルブミンは切り替えにより有意に減少した。BNPは低下傾向を示したが、有意ではなかった。血漿レニン活性は有意に増加した。

つぎにロサルタン/HCTZへの切り替えによる

降圧効果に関連する背景因子を検討するため、外来収縮期血圧の降下度と切り替え前の臨床検査パラメータとの相関を検討したところ、血漿レニン活性と血圧変化度のあいだに有意な相関関係を認め(r=0.417、p=0.021)、切り替え前のレニン活性が低値であるほど降圧度は大であった(図1)。

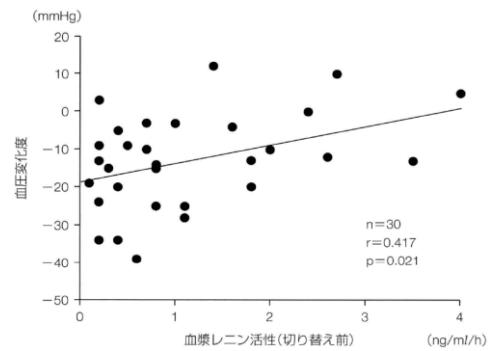


図1 ロサルタン/HCTZ配合剤への切り替えによる外来収縮期血圧降下度と血漿レニン活性(切り替え前)の関係

切り替え前に尿中ナトリウムを測定していた23例について、推定食塩摂取量と降圧度の関係を検討したところ、全体では推定食塩摂取量と降圧度に有意な関係はみられなかったものの、切り替え前に利尿薬が投与されていた6例を除いた17例では、推定食塩摂取量と血圧変化度のあいだに有意な相関関係を認め(r=-0.496、p=0.042)、切り替え前の推定食塩摂取量が多いほど降圧効果が大きかった(図2)。

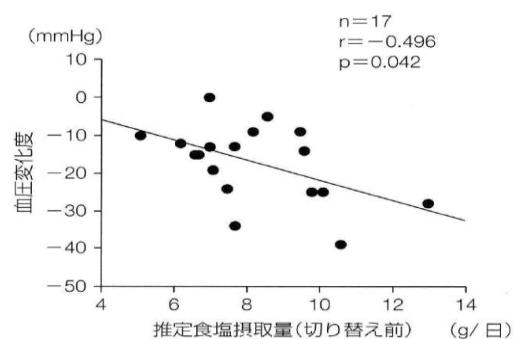


図2 切り替え前に利尿薬が投与されていない症例でのロサルタン/HCTZ配合剤への切り替えによる外来収縮期血圧降下度と推定食塩摂取量(切り替え前)(g/日)の関係

#### IV. 考察

本研究の目的は、ロサルタン/HCTZへの切り替えによる降圧の増強がどのような背景因子と

関連するか、すなわち降圧効果を予知する因子を見出すことである。切り替えによる外来収縮期血圧の低下度と切り替え前の臨床検査パラメータとの相関を調べたところ、血漿レニン活性と血圧変化度のあいだに有意な相関関係がみられ、切り替え前のレニン活性が呼値であるほど降圧度は大きかった。また、利尿薬が事前に投与されていなかった例だけでみると、推定食塩摂取量と血圧変化度のあいだにも有意な相関関係を認め、切り替え前の推定食塩摂取量が多いほど降圧度が大きかった。本研究対象例の約半数にRA系阻害薬がもともと入っていたこと、30例中20例では利尿薬が新たに追加された形となることより、本研究での降圧増強作用はHCTZの追加効果がおもに出たものと考えられる。血漿レニン活性の低値は食塩摂取の過剰や食塩感受性の特進と関連することが報告されているが<sup>3)</sup>、これらは利尿薬の効きやすい病態であり、本研究の結果はそれを実際に証明したものといえる。すなわち、とくにRA系阻害薬からARB／利尿薬合剤への切り替えを考えるとき、血漿レニン活性の低下は降圧の増強が期待される一つの目安となろう。

## V. 結 論

降圧不十分な高血圧患者に対して種々の降圧薬からロサルタン／HCTZ配合剤への切り替えは、外来および家庭血圧を有意に改善し、とくに血漿レニン低値ならびに食塩摂取量の多い例でより有効であることが示された。

血漿レニン活性の測定は、ARB／利尿薬合剤への切り替えの有効性を予測する目安として有用と考えられる。

## VI. 研究協力者

堀尾武史・川崎医科大学川崎病院・教授  
岩嶋義雄・国立循環器病研究センター 高血  
圧・腎臓科・医長

## VII. 参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. 第1版. 東京: ライフサイエンス出版; 2014. P. 1-234.
- 2) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 第

1版, 東京: 東京医学社; 2012. P. 1-145.

- 3) Alderman M, Madhavan S, Cohen H, et al. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. Hypertension 1995; 25: 1144-1152.

# 心機能解析ソフトウェア「Heart Function View」の 解析精度とその臨床的有用性の検討

国立循環器病研究センター・放射線部 医長  
木曾 啓祐

## I. 緒言

心電図同期心筋血流 SPECTにおいては単なる血流評価による組織障害分布の診断・評価のみならず、今や心機能解析は必須である。解析ソフトウェアの進歩に伴い、単なる左室容積や壁運動のみならず、最近では左室収縮協調不全(LV dyssynchrony: LVD)も評価できるようになり、心臓再同期療法 (CRT) の適応決定や治療効果予測に有用であることも報告されている<sup>1,2</sup>。このように商業ベースの心機能解析ソフトにおいてはほぼ毎年新たな機能が追加され、計測精度も向上しているにもかかわらず、そのバージョンアップには多額のコストがかかるため、多くの施設では古くて機能の制限されたソフトの使用を継続せざるを得ない現状がある。しかし昨年、日本メジフィジックス社が開発した心機能解析ソフト

「Heart Function View (HFV)」は独自の心筋抽出アルゴリズムを用いて一通りの心機能解析が可能であり、さらに特筆すべき点は「無償供与」であることより現在注目されているソフトの一つである。中でもLVD を解析できる位相解析機能は市販の解析ソフトウェアは非常に高額であることから本ソフトへの各医療機関からの期待は非常に大きい。しかし、リリースされて間もないことから、機能解析の精度や他の商用心機能解析ソフトとの相違点などはまだ明らかにされていない。そこで、今回の研究では本ソフトの解析精度を国際的に最も大きなシェアを誇る商用心機能解析ソフト：Quantitative Gated SPECT (QGS) による解析と比較検討を行い、本ソフトの有用な点や改善を要する点などを明らかにしていく。

## II. 対象・方法

### 1. 対象

過去に安静時心電図同期心筋血流 SPECT が施行された患者の中で以下の患者群を対象として抽出し

た。(各群 10 名程度)

- i. 正常群：心機能計測やスクリーニングを目的に同検査が施行された患者の中で、心疾患の既往がなく、検査結果からは正常心筋血流及び正常心機能と診断された 7 例。
- ii. 肥大型心筋症 (Hypertrophic cardiomyopathy: HCM) 群：QGS など従来の解析ソフトウェアでは、局所的な心筋肥大症例で心筋抽出エラーが生じ、心機能の計測精度が低下することが知られている（文献）。そこで、本検討では各種検査にて HCM と診断された患者で、後述の QGS による機能評価において左室駆出率が 50%以上と正常収縮能を有し、心筋血流でも明らかな異常の認められない症例：10 例を HCM 群として検討対象とする。
- iii. 心臓再同期療法 (CRT) 群 (重症慢性心不全例)：HFV の位相解析法の計測精度を検討するために CRT が施行された患者の内、CRT 前及び後 6 ヶ月に心電図同期心筋血流 SPECT が施行された症例 8 例を検討対象とする。また、CRT 後に心機能改善 (QGS により心機能解析において LVEF>10%増加もしくは LVESV 縮小>10%) の得られた症例 (Responder 群 : 4 例) と得られなかつた症例 (Non-Responder 群 : 4 例) の 2 群に分類し、位相解析指標を解析する。

### 2. 方法：

- ① 心電図同期安静時心筋血流 SPECT：<sup>99m</sup>Tc 標識 心筋血流評価製剤 (sestamibi:350-600MBq もしくは tetrofosmine:592-740MBq) を使用し、心電図同期は 1 心拍あたり 16 分割で収集。
- ② 収集装置：ADAC 社製 Vertex もしくは Phillips 社製 BrightView を使用。
- ③ 解析項目：心電図同期心筋血流 SPECT のデー

タをガンマカメラ附属の心機能解析ソフトウェア「QGS (quantitative gated SPECT) ソフトウェア」及び日本メジフィジックス社製「Heart Function View (HFV)」を用いて以下の項目を評価する。

i. 左室心機能 :

1. 左室拡張末期容積 (LVEDV)
2. 左室収縮末期容積 (LVESV)
3. 左室駆出率 (LVEF)

以上の計測を正常群・HCM 群・CRT 群で計測する。

ii. 位相解析指標 :

CRT 群においては LVD 評価項目として HFV 及び QGS 共に付属する位相解析法により算出された Phase SD (PSD)、Band 幅 (BW) を計測する。

3. 統計解析 : 上記解析項目について正常群、HCM 群及び CRT 施行群でそれぞれ求め、両ソフトウェアによる計測値について各指標を比較する。LVEDC/LVESV/LVEF、及び LVD 指標 (PSD/BW) の心機能の比較においては両ソフトウェア間での相関関係の検定をピアソンの相関係数の検定を行い、CRT 群における各種 LVD 指標において R 群と NR 群との比較においては unpaired T 検定を実行した。

### III. 結 果

#### 1. 患者背景 :

正常群・HCM 群・CRT 群それぞれの年齢・性別・心機能について表 1 に示す。年齢・性別では両群間に差は認められなかつたが、心機能、特に EF に関しては 3 群間で有意な差を認めた。特に、

患者背景	正常群 (n=7)	HCM 群 (n=12)
年齢	68.9±8.8	62.4±1
性別 (男/女)	5/2	7/5
LVEDV (ml)	66.0±36.8	101.4±2
LVESV (ml)	17.3±11.1	45.5±2
LVEF (%)	77.4±7.9	56.7±1

表 1 患者背景

\*: P<0.0001 対正常群、\$: P=0.0002 対 HCM 群、

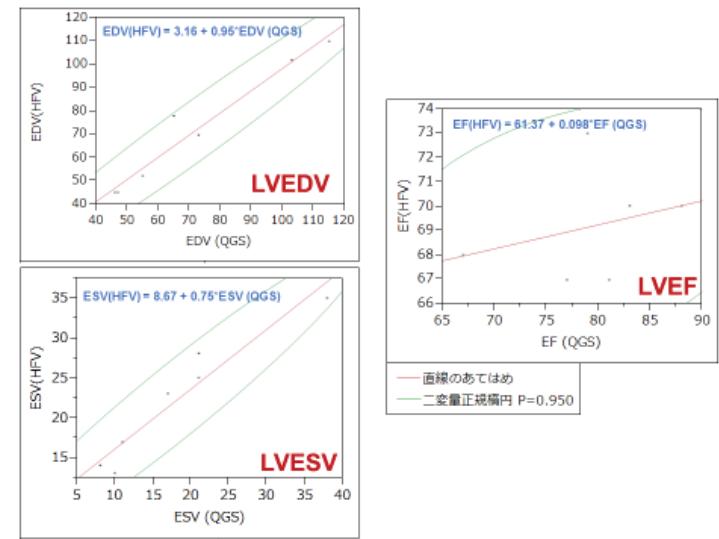
§: P=0.0003 対 HCM、# P<0.05 対正常群

正常群においては、左室容積については図 1 に示すように HFV 及び QGS にて良好な相関が得られた (LVEDV: r=0.98, P=0.0002, LVESV: r=0.96, P=0.0006)。しかし、LVEF においては両ソフトウェア間に有意な相関関係は認められなかつた (r=0.36, N.S.)。

図 1 : 正常群における左室機能(LVEDV/LVESV/LVEF)の比較

3. HCM 群 :

HCM 群における左室機能の解析値についての両ソフトウェア間での比較を図 2 に示す。図



で示されるとおり、左室容積及び駆出率共に良好な相関が得られた (LVEDV: r=0.97, P<0.0001, LVESV: r=0.96, P<0.0001, LVEF: r=0.83, P=0.0027)。

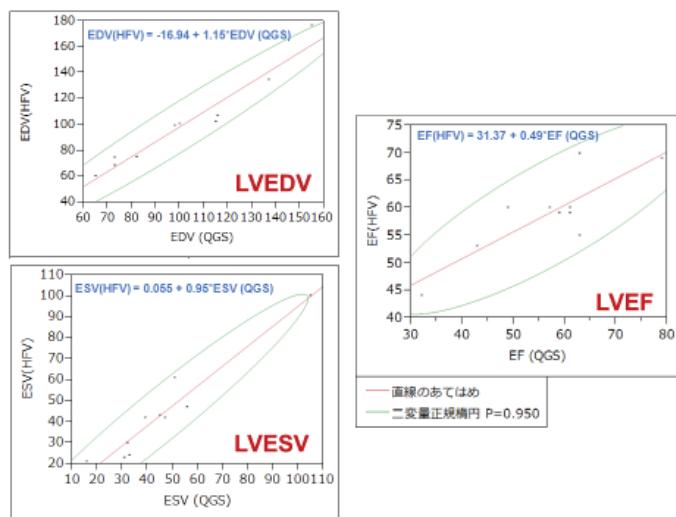


図 2 : HCM 群における左室機能(LVEDV/LVESV/LVEF)の比較

2. 正常例 (small heart) 群 :

#### 4. CRT 群 :

- ① 左室機能:心機能については左室容積については非常に良好な相関が認められ (EDV:  $r=0.98$ ,  $P<0.0001$ , ESV:  $r=0.98$ ,  $P<0.0001$ )、駆出率においても良好な相関( $r=0.91$ ,  $P=0.0019$ )が認められ(図 3)、慢性心不全症例においては左室機能解析における妥当性が示唆された。

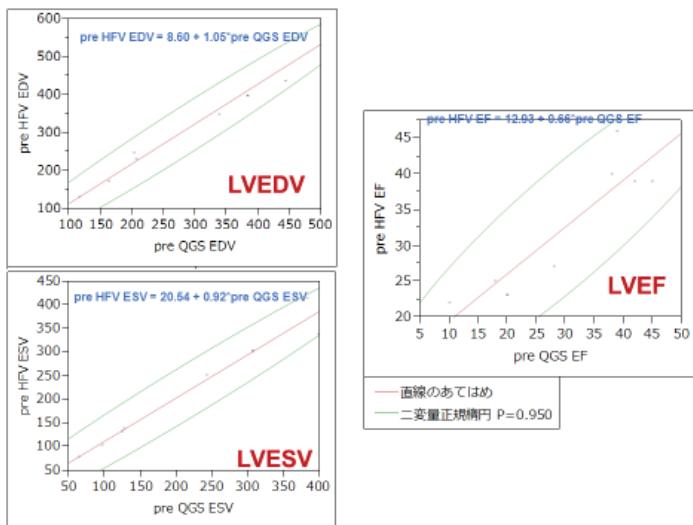


図 3: CRT 群における左室機能(LVEDV/LVESV/LVEF)の比較

#### ② 位相解析による LV Dys 解析 :

PSD 及び BW 共に HFV と QGS の間には相関係数は低く、有意な相関は認められなかった (PSD :  $r=0.30$ , N.S. BW:  $r=0.31$ , N.S.)。R 群と NR 群の比較において HFV による PSD 及び BW は共に両群間で有意な差を認め、R 群で LVD が高度であることが示された (PSD:R 群 vs NR 群 =  $136.8 \pm 25.9$  vs  $79.0 \pm 23.3$ ,  $P=0.016$ , BW: R 群 vs NR 群 =  $42.1 \pm 8.6$  vs  $22.3 \pm 3.7$ ,  $P=0.0092$ )。一方、QGS でも HFV 同様に R 群で PSD 及び BW 共に高値を示したが、両群間で有意差は認められなかった(図 4)。

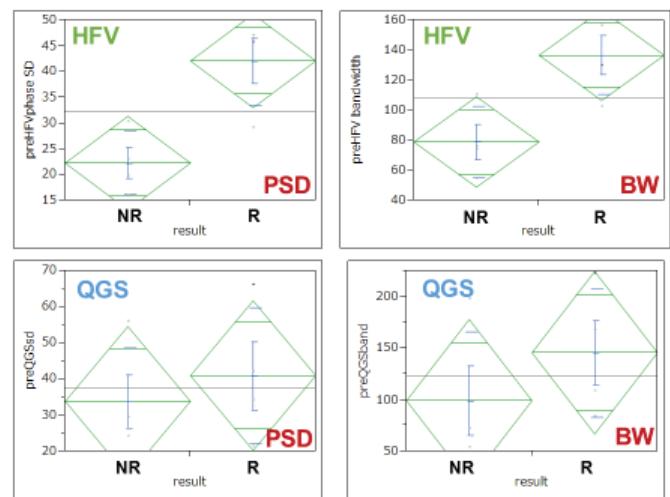


図 4: R 群と NR 群での LVD 指標比較

## IV. 考 察

今回、我々は心電図同期心筋血流 SPECT による左室機能評価において、新たに開発された心機能解析ソフトウェア「Heart Function View:HFV」と代表的ソフトウェア QGS とを正常群・HCM 群・CRT 群において比較検討した。

患者背景の心機能について、特に LVEF で 3 群間で有意な差が認められた点については、正常群では LVESV<20ml の small heart の症例が 4 例と過半数を占めたことにより、その結果正常群の EF が過大評価されている可能性があることと、HCM 群においては肥大部位を正確に心筋抽出できなかつた結果、左室容積の過大評価・駆出率の過小評価を来している可能性などが考えられた。

正常群における検討では、左室容積に関しては両ソフトウェア間に良好な相関を認めたが、LVEF に関しては有意な相関は認められなかつた。その理由としては、LVESV<20ml の small heart : 4 例においては QGS の LVEF 値がいづれも HFV のそれより 10%以上大きく計測されており、これが結果に影響していると推定された。一方、LVESV>20ml の症例 3 例においてはほぼ同等の計測結果が得られた。QGS では LVESV<20ml の small heart 症例で LVEF が過大に評価されることが知られており、本結果からは small heart 症例においては HFV の方が真の LVEF に近い計測値が得られる可能性が示唆された。

HCM 群及び CRT 群においては左室容積並びに LVEF の各種心機能は両ソフトウェア間で良好な相

関が認められたことから、small heart でない症例；心肥大症例や慢性心不全症例（収縮能低下及び左室拡大）では従来の代表的ソフトウェアと同等の心機能解析が可能であることが示唆された。

さらに CRT 群における位相解析では、HFV による LVD の評価が可能であったが、代表的ソフトウェア QGS による計測結果とは有意な相関は認められなかつた。この違いは心筋抽出アルゴリズムが異なることに起因すると推定される<sup>1</sup>。また、CRT の治療効果予測においては HFV の方が QGS よりも優れている可能性が示唆され、HFV の方が慢性心不全患者においては心筋抽出アルゴリズムが適している可能性が示唆された。

以上、2 種類のソフトウェアの比較検討を行い、HFV が従来の心機能解析ソフトウェアと遜色なく臨床上利用できることが判明したが、今回の対象症例はいずれも少数であることより、今後より多くの症例で検証する必要があると思われる。

## V. 結 論

新たに開発された HFV は従来の心機能解析ソフトウェアと同等の心機能解析精度を有すると判断された。さらに、small heart 症例や CRT の治療効果予測においては QGS よりも優れた解析精度を持つ可能性も示唆された。

## VI. 研究協力者

東 将浩：国立循環器病研究センター 放射線部・医長  
三田祥寛：国立循環器病研究センター 心臓内科・医師  
西村圭弘：国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師主任  
藤崎 宏：国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師主任  
寺川裕介：国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師主任  
清水彰英：国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師  
中舎幸司：国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師  
宮ノ尾井秀人：国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師  
濃野祥史：国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師

## VII. 参考文献

- 1) Boogers MM, Van Kriekinge SD, Henneman MM, et al. Quantitative gated SPECT-derived phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy. J Nucl Med. 2009;50:718-725.
- 2) Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1708-1714.
- 3) Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? J Nucl Med. 2007;48:1104-1111.

# 高血圧治療におけるレザルタスの有効性に関する研究

## —ARB 間の比較に関する検討—

国立循環器病研究センター・高血圧・腎臓科医長  
岩嶋義雄

### I. 緒言

高血圧による心血管疾患(CVD)予防には積極的な降圧が有効であることが明らかになり、「高血圧診療ガイドライン 2014」(JSH2014)<sup>1</sup>では、診察室血圧に加えて家庭血圧あるいは24時間血圧を評価し、24時間にわたる厳格な降圧治療を目指すことの重要性が述べられている。日常診療において、降圧薬の単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くなく、<sup>2</sup>JSH2014では、単剤で降圧不十分の場合は增量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬への変更や併用が好ましいとされている。降圧薬の中で、レニン・アンギオテンシン(RA)系阻害薬の一つであるアンギオテンシンII受容体拮抗薬ARBは、本邦では、Ca拮抗薬に次いで使用されており、心、腎、脳の臓器合併症や糖尿病などを有する症例で第一選択薬に位置付けられており、<sup>1</sup>使用されることが多い。本邦では現在7種類のARBが上市されており、ARBの薬剤間には多少の差が認められているものの、その詳細については明らかでない部分が多い。これまで、カルシウム拮抗薬とオルメサルタンやカンデサルタンを含有する降圧薬(レザルタス®やユニシア®)の間に降圧効果や内分泌・代謝への影響に違いがあることは知られているものの、その違いがカルシウム拮抗薬もしくはARBの違いによるものかは明らかでない。そこで本研究では、降圧効果の不十分な本態性高血圧患者を対象に、ARBであるオルメサルタン20mgとカンデサルタン8mgの、降圧効果ならびに電解質、内分泌・代謝パラメータ、腎機能の変化を比較・検討した。

### II. 対象・方法

#### 1) 対象

国立循環器病研究センター外来通院中で、診察室血圧かつあるいは家庭血圧が目標血圧に到達していない本態性高血圧患者36名を対象とした。

#### 2) 方法

本試験の観察・検査スケジュールを図1に示す。試験は各3ヶ月のクロスオーバー法とし、RA系阻害薬をオルメサルタン(OLM)20mgもしくはカンデサルタン(CAN)8mgに変更もしくは投与した。3ヶ月後に、各群を OLM 20mg から CAN 8mg に、あるいは CAN 8mg から OLM 20mg に切り替えて3ヶ月投与した。試験前に OLM もしくは CAN を既に投与されている場合には、それぞれ CAN 8mg もしくは OLM 20mg に割り付けした。変更前後のウォッシュアウト期間は設けていない。変更時、3ヶ月目、6ヶ月目に診察室血圧測定および血液・尿検査を行った。試験期間中、RA系阻害薬以外の降圧薬を含む他の内服薬の変更は行っていない。

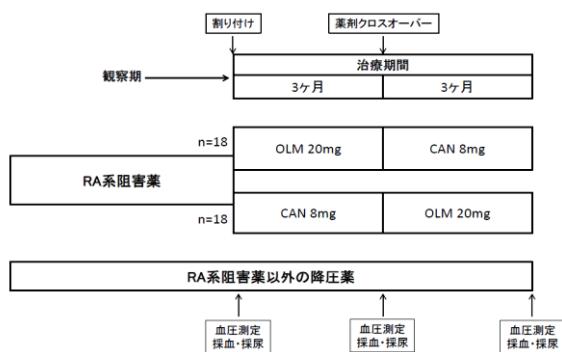


図1 研究プロトコール

RA: レニン・アンギオテンシン

CAN 8mg: カンデサルタン 8 mg

OLM 20mg: オルメサルタン 20 mg

診察室血圧は、座位で5分以上安静で1-2分間隔で2回測定し、1分間の心拍数を測定して平均値で評価した。家庭血圧は、上腕カフ・オシロメトリック法に基づく装置を使用し、早朝起床後1時間以内の空腹時ならびに就寝前に、それぞれ1回ずつ測定し、来院日前7日間の平均値で評価した。採血およ

び早朝尿は、各来院日に空腹にて実施し、代謝・内分泌系パラメータ(ナトリウム、カリウム、総コレステロール、LDLコレステロール、血清尿酸値、ヘモグロビンA1c[HbA1c]、空腹時血糖、インスリン、クレアチニン、尿タンパク、尿中アルブミン、脳性ナトリウム利尿ペプチド[BNP])を測定し、HOMA-index(Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) や、CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)式<sup>3,4</sup>を用いて推定糸球体濾過量(eGFR)を算出した。糖尿病<sup>5</sup>や慢性腎臓病(CKD)<sup>6</sup>は、それぞれのガイドラインに基づいて診断した。降圧薬の投与方法は、いずれも1日朝1回服用とした。目標血圧値の達成は、JSH2014に基づいて診察室血圧と家庭血圧の収縮期血圧(SBP)を用いて評価し、それぞれ若・中年者、高齢者では140mmHg未満、135mmHg未満、糖尿病・蛋白尿陽性の慢性腎臓病(CKD)患者では130mmHg未満、125mmHg未満、脳血管障害患者では140mmHg未満、135mmHg未満とした。<sup>1</sup>

本研究は、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて承認されている。

### 3) 統計学的手法

各測定項目の値は平均値±標準偏差(mean±SD)もしくは実数で表記した。連続変数のベースラインからの変化および連続変数間の比較には、対応のあるStudent t検定で比較した。降圧目標達成率は、それぞれの血圧値から算出して $\chi^2$ 検定を用いて比較した。p<0.05の場合に有意差ありと判定した。

## III. 結 果

### 1) 患者背景

患者背景を表1に示す。総数36名を対象とし、平均年齢70.9歳、男性が19名であった。9名に心筋梗塞、4名に脳梗塞の既往があり、16名に糖尿病、3名に蛋白尿陽性の慢性腎臓病(CKD)を合併していた。また、36名中32名にカルシウム拮抗薬、31名にRA系阻害薬、8名にサイアザイド系利尿薬、10名にβ遮断薬、2名にα遮断薬、1名にアルドステロン拮抗薬が投与されていた。変更前のRA系阻害薬の内訳として1名にOLM 10mgが、2名にCAN 4mg、1名にCAN 6mgが投与されていた。RA阻害薬の内訳と用量を表1に示す。

表1 患者背景

平均±標準偏差もしくは実数、CVD: 心血管系疾患、CKD: 慢性腎臓病、BMI: body mass index.

年齢、才	70.9±12.0
性別、男/女(n)	19/17
高血圧罹患歴、年	23.7±12.5
喫煙、非喫煙/禁煙/喫煙(n)	19/3/14
CVD既往、n	
心筋梗塞	9
脳梗塞	4
糖尿病、n	16
蛋白尿陽性のCKD、n	3
BMI、kg/m <sup>2</sup>	25.2±3.1
降圧薬	
投与薬剤数	2.4±0.7
投与薬の内訳	
カルシウム拮抗薬、n	32
レニン・アンジオテンシン系阻害薬、n	31
イミダブリル5/10mg、n	1/1
エナラブリル5/10mg、n	1/2
オルメサルタン10mg、n	1
カンデサルタン4/6mg、n	2/1
イルベサルタン50/100mg、n	1/5
テルミタン20/40mg、n	3/12
ロサルタント50mg、n	1
サイアザイド系利尿薬、n	8
β遮断薬、n	10
α遮断薬、n	2
アルドステロン拮抗薬、n	1

### 2) 降圧効果

変更前の血圧値および変更後の血圧変化度を表2に示す。早朝の家庭血圧は対象者全員が正確に測定できていたものの、就寝前の家庭血圧が正確に測定できたのは29名(80.6%)であった。変更前の降圧目標の達成は、診察室血圧で36名中18名(50.0%)、早朝の家庭血圧で15名(41.7%)、就寝前の家庭血圧で12名(41.4%)であった。

OLM 20mgとCAN 8mgとともに、切り替えに伴う副作用症状や有害事象は認められなかった。降圧効果は、変更前に比べて、OLM 20mgでは診察室以外の血圧を有意に低下させたものの、CAN 8mgでは有意な変化は認められなかった(表2)。診察室の心拍数は、両治療群ともに変更前に比べて有意な変化は認めなかった。

### 3) 電解質、内分泌・代謝パラメータ、腎機能の変化

OLM 20mg投与後とCAN 8mg投与後では、変更前に比べて、ともに体重、電解質、脂質、尿酸値、糖代謝系パラメータ、尿蛋白は有意に変化しなかつたが、OLM 20mgでは尿中アルブミン、BNPが有意に低下した(表2)。

表2 変更前の体重、内分泌・代謝パラメータ、腎機能と、CAN 8mgまたはOLM 20mgへの切り替え後の変化

平均±標準偏差もしくは実数。CAN 8mg, OLM 20mg は、変更前からの変化量。<sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 versus baseline by paired t test, \*ログ変換して比較。CAN: カンデサルタン, OLM: オルメサルタン, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, LDL: low density lipoprotein, HOMA: homeostasis model assessment, eGFR: 推定糸球体濾過量, BNP: 心室性ナトリウム利尿ペプチド。

	変更前	CAN 8mg	OLM 20mg
診察室血圧			
SBP, mmHg	134±20	-0.9±13.7	-5.8±17.4
DBP, mmHg	75±13	-2.5±12.2	-3.7±11.7
心拍数, bpm	71±16	-1.4±14.7	-1.4±12.8
家庭血圧, 早朝			
SBP, mmHg	136±11	-0.2±12.5	-6.1±10.9 <sup>b</sup>
DBP, mmHg	78±10	-0.4±6.8	-3.4±6.5 <sup>b</sup>
家庭血圧, 就寝前, n=29			
SBP, mmHg	133±11	2.0±11.5	-5.4±9.0 <sup>b</sup>
DBP, mmHg	75±8	1.0±7.8	-2.6±6.0 <sup>a</sup>
体重, kg	63.6±12.6	-0.2±1.6	-0.6±1.8
血清ナトリウム, mEq/L	141±3	0.3±1.8	-0.3±3.9
血清カリウム, mEq/L	4.4±0.5	-0.03±0.33	-0.08±0.42
総コレステロール, mg/dL	181±30	-7.6±32.3	-6.5±21.6
LDL-コレステロール, mg/dL	102±25	-2.0±24.1	-4.1±17.6
血清尿酸値, mg/dL	5.7±1.1	0.11±0.81	-0.09±0.78
HbA1c, %	6.09±0.87	-0.01±0.27	0.01±0.26
HOMA index	3.17±4.14	-0.22±3.02	-0.30±1.86
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	65.9±17.1	-0.73±4.95	-0.77±5.91
タンパク尿 ≥1+, n	3	0	0
尿中アルブミン, mg/g Cr <sup>a</sup>	59.5±125.0	-7.6±65.6	-26.1±84.6 <sup>a</sup>
BNP, pg/mL <sup>a</sup>	62.5±88.3	-13.1±45.3	-22.2±46.3 <sup>a</sup>

#### 4) OLM 20mg と CAN 8mg の比較

両投与群間の降圧効果を比較したところ、診察室血圧に有意差はなかったものの、家庭血圧の収縮期血圧の降圧効果は、早朝、就寝前のいずれも OLM 20mg のほうが有意に大きかった(表3)。変更後の降圧目標の達成率は、いずれも有意な改善は認められなかったものの(図2)、両投与群間での達成率で比較すると、早朝の家庭血圧で有意差を認めた。

両投与群間の電解質、内分泌・代謝パラメータ、腎機能の変化を比較したところ、尿中アルブミンと BNP で有意差を認めた(表3)。

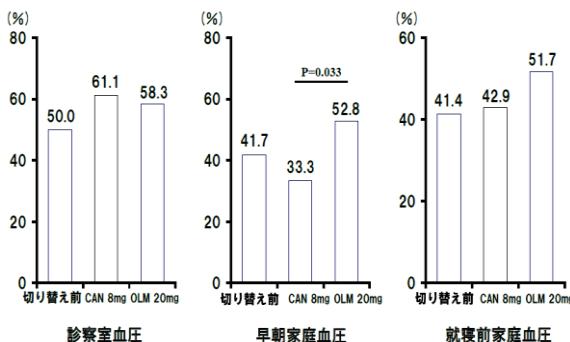


図2 治療前後での降圧目標の達成率・説明文 CAN 8mg: カンデサルタン 8 mg, OLM 20mg: オルメサルタン 20 mg

表3 CAN 8mg 投与後と OLM 20mg 投与後の降圧効果・診察室心拍数・内分泌・代謝パラメータ・腎機能の変化の比較

平均値±標準偏差(95%信頼区間)  
CAN: カンデサルタン, OLM: オルメサルタン, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, LDL: low density lipoprotein, HOMA: homeostasis model assessment, eGFR: 推定糸球体濾過量, BNP: 心室性ナトリウム利尿ペプチド。

	変化度の差 (OLM 20mg - CAN 8mg)	p
診察室血圧		
SBP, mmHg	-4.9±13.7 (-9.6, -0.3)	0.18
DBP, mmHg	-1.2±8.0 (-3.9, 1.5)	0.67
早朝家庭血圧		
SBP, mmHg	-5.9±9.1 (-9.0, -2.8)	0.036
DBP, mmHg	-3.0±6.1 (-5.1, 0.0)	0.059
就寝前家庭血圧, n=29		
SBP, mmHg	-7.5±10.4 (-11.5, -3.4)	<0.01
DBP, mmHg	-3.4±4.6 (-5.2, -1.6)	0.057
血清ナトリウム, mEq/L	-0.56±4.33 (-2.02, 0.91)	0.45
血清カリウム, mEq/L	-0.06±0.43 (-0.20, 0.09)	0.52
総コレステロール, mg/dL	1.11±28.5 (-8.55, 10.77)	0.86
LDL-コレステロール, mg/dL	-2.08±20.6 (-9.05, 4.88)	0.68
血清尿酸値, mg/dL	-0.21±0.75 (-0.46, 0.05)	0.28
HbA1c, %	0.01±0.30 (-0.09, 0.11)	0.86
HOMA index	-0.08±1.54 (-0.62, 0.46)	0.90
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	-0.04±3.29 (-1.15, 1.07)	0.98
尿中アルブミン, mg/g Cr <sup>a</sup>	-18.5±78.5 (-45.0, 8.1)	0.027
BNP, pg/mL <sup>a</sup>	-9.09±18.34 (-15.29, -2.88)	0.012

#### IV. 考 察

診察室血圧かつあるいは家庭血圧が目標血圧に到達しない本態性高血圧患者を対象に、クロスオーバー法でオルメサルタン 20mg とカンデサルタン 8mg に変更し、それぞれ 3カ月間投与した。切り替えに伴う有害事象は認められなかったものの、オルメサルタン 20mg の変更時からの家庭血圧での収縮期血圧の降圧効果は、カンデサルタン 8mg と比較して大きく、早朝の目標降圧達成率に有意差を認めた。両薬剤ともに電解質、糖代謝、脂質代謝、尿酸値に悪影響を与える、オルメサルタン 20mg は、カンデサルタン 8mg よりも尿中アルブミンや、BNP の改善に優れていた。

RA 系阻害薬、とくにARB は、アンギオテンシン II タイプ 1 受容体に特異的に結合し、血管収縮、体液貯留、交感神経活性を抑制することで降圧効果を発揮する。これまで複数のARB が上市されているものの、ARB 間の違いについては不明な部分が多い。本研究では、両薬剤の通常量での家庭血圧の降圧効果や、早朝の家庭血圧の降圧目標達成率はオルメサルタンのほうが優れていた。これまで、オルメサルタンとカンデサルタンの降圧効果を直接比較した検討はいくつかあるものの、結果は一致していない。

<sup>7-9</sup>一方で、ロサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン(本邦では上市されていない)、オルメサルタンの降圧効果を検討したメタ解析の結果では、診察室血圧、24時間血圧の平均値、起床時並びに就寝中血圧の全てでオルメサルタンの降圧効果はカンデサルタンより優れている。<sup>10</sup> オルメサルタンの早朝の降圧効果は優れており、<sup>11</sup> また、本研究ではともに朝1回の内服としているが、オルメサルタンは、朝・夕の内服時間に関係なく降圧効果の持続性が優れていることが報告されている。<sup>12</sup> この機序としては、日中の尿中ナトリウムを増加させ、夜間の尿中ナトリウム排泄を減少させることで、夜間血圧の降圧をもたらすことが、CKD患者を対象に示されている。<sup>13</sup>

ARBには、降圧効果の他に、糖・脂質代謝関連項目を悪化させず、腎保護にはたらくことが示されている。<sup>14-16</sup> 本研究でも、両薬剤ともに糖・脂質代謝関連の悪化は認められなかった。一方、オルメサルタンへの切り替えに伴い、心・腎障害のマーカーである、尿中微量アルブミンとBNPの改善を認めている。オルメサルタンはAT1受容体と結合親和性が高く、心・腎保護を含む多面的な臓器保護作用が期待できる。<sup>17</sup> 他の腎機能のマーカーであるeGFRは、両薬剤とともに有意な変化は認められなかつたが、近年提示された国際腎臓病ガイドライン機構(KDIGO: Kidney Disease : Improving Global Outcomes)では、eGFRとアルブミン尿と共に用いて腎臓病の重症度を評価している。<sup>6</sup> これまでオルメサルタンの腎保護作用は大規模臨床試験で示されており、<sup>18</sup> 他にも、カンデサルタンからオルメサルタンへの切り替えに伴う心臓肥大の退縮効果<sup>19</sup> や尿中アルブミン減少<sup>20</sup> が報告されていることから、オルメサルタンの心・腎保護効果はカンデサルタンよりも優れている可能性がある。

## V. 結 論

診察室血圧かつあるいは家庭血圧が目標血圧に到達しない本態性高血圧患者において、オルメサルタン20mgへの切り替えは、カンデサルタン8mgと比較して、良好な降圧効果をもたらし、心・腎保護的に働く可能性が示された。目標降圧が得られない高血圧患者における効果的な選択薬の一つであると考えられる。

## VI. 研究協力者

河野雄平・国立循環器病研究センター・高血圧・腎臓科・部長  
林真一郎・国立循環器病研究センター・高血圧・腎臓科・医員  
楠博・国立循環器病研究センター・高血圧・腎臓科・医員  
堀尾武史・川崎医科大学・川崎病院・教授

## VII. 参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 日本高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014). 日本高血圧学会. 2014.
- 2) Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. Am J Hypertens. 2001;14:241-247.
- 3) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-612.
- 4) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. Am J Kidney Dis. 2010;56:32-38.
- 5) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- 6) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011;80:17-28.
- 7) Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. Clin Exp Hypertens. 2012;34:86-91.
- 8) Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N, et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and

- olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press.* 2013;22 Suppl 1:29-37.
- 9) 宮川政昭. 早朝家庭血圧を指標としたアンジオテンシンII受容体拮抗薬4剤の降圧効果の比較検討—最終報告—. *Therapeutic Research* 2009;30:1879-1882.
- 10) Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2007;25:1327-1336.
- 11) 和氣伸庸, 押方慎弥. パルサルタンで降圧効果不十分な早朝高血圧患者におけるオルメサルタンへ切り替えによる有効性に関する臨床試験 Clinical trials on the efficacy of OLMesartan by switching to pressure-lowering effect in hypertensive patients with valsartan MORNING inadequate -OLM MORNING Study- 血圧. 2012;19:300-306.
- 12) Mori H, Yamamoto H, Ukai H, Yet al. Comparison of effects of angiotensin II receptor blocker on morning home blood pressure and cardiorenal protection between morning administration and evening administration in hypertensive patients: the COMPATIBLE study. *Hypertens Res.* 2013;36:202-207.
- 13) Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. *J Hypertens.* 2008;26:583-588.
- 14) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-2428.
- 15) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
- 16) Hasebe N, Kikuchi K. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens.* 2005;23:445-453.
- 17) Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S, et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:117-118.
- 18) Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364:907-917.
- 19) Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, et al. Comparison of the long-term effects of candesartan and olmesartan on plasma angiotensin II and left ventricular mass index in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33:118-122.
- 20) Daikuhara H, Fukunaga K, Ohshima T. Difference in the effects of switching from candesartan to olmesartan or telmisartan to olmesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: the COTO study. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:219-226.

# 生活習慣病、高血圧治療における オルメサルタンの有効性に関する研究

—オルメサルタンの臓器保護効果—

国立循環器病研究センター・医師  
林 真一郎

## I. 緒 言

高血圧は罹患頻度の高い疾患であり、心血管病の発症予防のためには、より低い降圧目標と 24 時間にわたる降圧の重要性が注目されている (JSH2009, JSH2014 高血圧治療ガイドライン)。その一方で、外来血圧と家庭血圧ともに降圧目標を達成することは困難であることが多く、日本、米国、ヨーロッパのガイドラインでは、異なる種類の降圧薬併用療法が推奨されている。しかしながら、降圧薬の組み合わせについてのエビデンスは少なく、予め有効な組み合わせを予測することは未だ困難である。降圧薬併用療法についてさらなる知見の集積が望まれる。オルメサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) で、降圧作用に加え、高血圧により障害を受ける脳、心、血管、腎など主要臓器の保護作用を持つ可能性がある。本研究では、2 種類以上の降圧薬を内服し、家庭血圧を記録している高血圧・腎臓科外来受診患者を対象に、オルメサルタンへの切り替えに伴う血圧値ならびに生活習慣に関わる代謝、心、血管、腎因子の変化について検討することを目標とする。

## II. 対象・方法

### 1. 研究の概要

国立循環器病研究センターの高血圧・腎臓科外来において加療中の患者（降圧薬 2 種以上を使用）を対象に、オルメサルタンへの切り替えに伴う外来および家庭血圧、脂質、心腎機能の変化を後ろ向きに収集する。

### 2. 研究デザイン

観察的研究（後ろ向き縦断研究）

### 3. 対象者の選択と人数

2007 年 1 月より 2012 年 3 月 31 日までに高血圧・腎臓科を受診し、以下を満たす患者とする（以下、研究対象者とする）。

- 家庭血圧を記録している。
- 2 種類以上の降圧薬の投与により血圧コントロールを行なっている (JSH2009 または JSH2014 における降圧目標値が未達成、または達成)。
- 切り替え前の ARB との併用降圧薬は Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、または利尿薬とする。
- 年齢：85 歳未満 35 歳以上とする。
- 性別：性別は問わない。
- 入院・外来：外来通院患者。

### 4. 評価項目（アウトカム指標）

- 主要アウトカム→ 研究対象者の家庭血圧ならびに外来血圧の変化を主要アウトカムとする（文献 1）。
- 本研究における「家庭血圧・外来血圧」の定義→ 家庭血圧：家庭血圧を用いて測定した朝（起床後 1 時間以内、排尿後、座位 1-2 分の安静後、降圧薬服薬前、朝食前）と、晩（就寝前、座位 1-2 分の安静後）の血圧（文献 2、3）。
- 外来血圧→ 診察室で測定した 2 回の平均値。
- 副次的アウトカムの測定を目的に採用する尺度腎機能： 体重ならびに血清クレアチニン濃度より算出される推定糸球体濾過量、随時尿より得た糖、蛋白、潜血。
- 脂質系： 総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール
- 糖代謝系： 血糖、HbA1c、空腹時インスリン濃度
- その他： 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、血清尿酸値。
- 研究に用いる資料および収集する情報の種類→ 診療録および検査データ

- 収集する具体的なデータ項目→ 生化学、内分泌検査等の各種検査結果、既往歴、生活歴・家族歴、投薬内容、体重・尿量・血圧値・心拍数、内分泌データ
5. 研究方法  
研究代表者(実施責任者)および研究分担者により診療データから収集を行う。
  6. 研究期間  
平成24年4月～平成27年3月
  7. 統計学的事項
- 降圧薬の切り替え前後の外来血圧・家庭血圧の変化について、Paired designにより検討する。
  - 合併する疾患(糖尿病、腎障害、高尿酸血症)の有無で割り当てし、群間での降圧についてANOVA分散分析を行う。
  - 同様の解析を、降圧だけでなく、「糖代謝の変化」、「脂質代謝の変化」、「腎機能の変化」、「尿酸値の変化」においても群間比較を行う(文献4、5)。

### III. 結 果

平成24年4月から平成25年3月までの本研究期間前半においては、ARB カンデサルタンからARB オルメサルタンへの切り替えを行なった群(Ca 抜抗薬併用)で検討を行った。平均年齢65歳の24名が最終的な検討対象者として選ばれ、ARB 切り替え後3ヶ月の時点で、研究方法に記載のあるアウトカムの評価を行なった。降圧効果はオルメサルタンへの切り替えにより、収縮期血圧で平均5.5mmHgの低下、拡張期血圧では平均3.0mmHgの低下が見られた。カンデサルタンからオルメサルタンへの切り替えにより、特に降圧効果見られた時間帯としては、早朝と就寝前であった。ARB の臓器保護効果について、カンデサルタンからオルメサルタンへの切り替えを行なった群で検討を行なったところ、尿中アルブミン/クレアチニン比は、平均16.1mg/g・Cr低下し、また血中BNP値は平均5.3pg/ml低下した。心腎障害のマーカーがともに低下傾向をしめした(文献6)。

研究期間後半では、カンデサルタンに比して持続性の降圧効果が期待されているテルミサルタンからオルメサルタンへの切り替えを行なった群において後ろ向き観察を行い、アウトカム指標の変化についての検討を行った(平均年齢71歳、20名)。ARB 切り替え後3ヶ月の時点で、収縮期血圧で平均2.3mmHgと軽度低下、拡張期血圧では平均血圧差0.3mmHgと

低下・上昇とも認めなかつた。ARB の臓器保護効果について、テルミサルタンからオルメサルタンへの切り替えを行なった群で検討を行なったところ、血中BNP値は平均2.0pg/mlと軽度の低下にとどまつたものの、尿中アルブミン/クレアチニン比は、平均14.3mg/g・Cr低下した。特に腎障害のマーカーが低下傾向をしめした。脂質代謝、尿酸値、糖代謝においては群間の差は認めなかつた。

### IV. 考 察

カンデサルタンよりオルメサルタンへの切り替えにおいては、収縮期血圧で平均5.5mmHgの低下、拡張期血圧では平均3.0mmHgの低下が見られ、尿中アルブミン/クレアチニン比は、平均16.1mg/g・Cr低下、また血中BNP値は平均5.3pg/ml低下した。オルメサルタンはカンデサルタンに比して、降圧効果や心腎障害のマーカーの低下、すなわち臓器保護効果が期待できる。

テルミサルタンからオルメサルタンへの切り替えにおいては、収縮期血圧で平均2.3mmHgと軽度低下、拡張期血圧では平均血圧差0.3mmHgであり、降圧効果はテルミサルタンと同等と考えられた。また、血中BNP値は平均2.0pg/mlと軽度の低下にとどまっており、高血圧患者におけるARB の心保護効果についても、テルミサルタンと同等と考えられた。その一方で、テルミサルタンからオルメサルタンへの切り替えにより、尿中アルブミン/クレアチニン比は、平均14.3mg/g・Cr低下した。オルメサルタンはテルミサルタンに比して、降圧効果や心保護作用は同等と考えられたが、腎保護効果はより強いものと考えられた。

本研究では、腎障害のマーカーとして尿中アルブミンを計測したが、近年、尿中アルブミンと血管内皮機能との関連が示唆されていることから(文献7)、ARB オルメサルタンの血管内皮機能の改善効果も期待される。

### V. 結 論

研究対象の人数としては十分ではないが、本研究で得られたARB の臓器保護効果や降圧効果の傾向について一定の結論を示すことができた。

### VI. 研究協力者

岩嶋 義雄・国立循環器病研究センター・医長  
河野 雄平・国立循環器病研究センター・部長

## VII. 参考文献

- 1) Trend of office and home blood pressure control in treated hypertension patients: changes in antihypertensive medication and salt intake. Ohta Y, Iwashima Y, Hayashi S, Kawano Y他. *Clin Exp Hypertens* 36, 103-107, 2014.
- 2) 血圧測定. 林真一郎、河野雄平. *血管診療テキスト* (Vascular Lab別冊) 240-246, 2015.
- 3) 治療抵抗性高血圧とは、定義と頻度. 林真一郎、河野雄平. *血圧* 20, 10-13, 2013.
- 4) Effect of bezafibrate on office, home and ambulatory blood pressure in hypertensive patients with dyslipidemia. Ohta Y, Kawano Y, Iwashima Y, Hayashi S他. *J Hum Hypertens* 27, 417-420, 2013.
- 5) Comparison of efficacy of intensive versus mild pitavastatin therapy on lipid and inflammation biomarkers in hypertensive patients with dyslipidemia. Yamasaki T, Iwashima Y, Hayashi S, Kawano Y他. *Plos One* 19, e89057, 2014.
- 6) コントロール不良高血圧患者を対象にしたオルメサルタン／アゼルニジピン／配合剤とカンデサルタン／アムロジピン配合錠の降圧効果に関する比較試験. 岩嶋義雄、林真一郎、堀尾武史、河野雄平. *血圧* 19, 48-53, 2012.
- 7) Reversal of impaired endothelial function in a patient with malignant hypertension. Hayashi S, Kawano Y他. 高血压学会(meeting abstract), 2014.

# 慢性腎臓病患者での糖尿病管理の実態と 薬物療法の有用性について

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科 医長  
中 村 敏 子

## I. 緒 言

慢性腎臓病(CKD)は、我が国の成人の約13%に認められ、新たな国民病とも考えられ、末期腎不全や循環器疾患の原因としても注目されている(1)。透析患者数は増加し、新規の透析導入の原因の第1位を糖尿病が占めており、20年前の1.6倍に増加している(2)。CKD患者の腎機能低下抑制の為には、集学的治療が必要であり、特に高血圧・糖尿病・脂質異常症・高尿酸血症・貧血の管理は重要である(1,3)。

日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012では、CKDに合併した糖尿病の管理には厳格な血糖コントロールが推奨され、血糖コントロール目標値はHbA1cで6.9%未満とされている(1)。

CKDにおける糖尿病薬物治療の注意点は、腎機能に応じて慎重投与や禁忌となる薬剤があることである。CKDステージ4以上では、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、SU薬は、使用が勧められない。一方、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬やインシュリン等の使用は可能である。DPP-4阻害薬も投与可能であり、用量調節が必要な薬剤(ビルダグリップチン、アログリップチン、シダグリップチン)や、用量調節が不必要的薬剤(リナグリップチン、テネリグリップチン)など、様々である。また、高齢者では低血糖リスクが高まることも知られている。貧血や低アルブミン血症がある時には、HbA1cやグリコアルブミンが血糖の管理状態を正確に反映しない事である。

本研究では、糖尿病を有するCKD患者での糖尿病治療薬(内服薬、注射薬)を調査し、血圧・尿タンパク・腎機能・血糖・HbA1cとの関連性を検討する。

## II. 対象・方法

### 1. 対象者の選択と人数

#### (1) 対象患者

2010年1月より2014年3月までに当センター高血

圧・腎臓科外来を受診し、以下の条件を満たす慢性腎臓病患者約50名。

- ①年齢20歳以上80歳未満
- ②糖尿病を有し、期間中に血液検査、尿検査を2回以上行った患者。

### 2. 評価項目

#### (1) アウトカム指標

主要アウトカム：糖尿病薬の種類と血圧、蛋白尿、腎機能、血糖値、HbA1cの関係

#### (2) アウトカムの測定を目的に採用する尺度

- 1) 推算糸球体濾過率(eGFR)：年齢、性別、血清クレアチニン値(Cr)による推算式

男性  $eGFR(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性  $eGFR(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$

- 2) 尿アルブミン：随時尿での尿中アルブミン/クレアチニン比(mg/g・Cr)

3) 慢性腎臓病の定義：①腎障害を示唆する所見(検尿異常、画像異常、病理所見など)の存在、②GFR60mL/min//1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能低下が3ヶ月以上持続する事で定義される。

#### (3) 研究に用いる資料および収集する情報の種類

診療録および検査データ

#### (4) 収集する具体的なデータ項目

年齢、性別、身長、体重

生活歴、既往歴、合併症

生化学、末梢血、内分泌、尿検査

血圧値、脈拍数

### 3. 研究方法

研究代表者(実施責任者)により診療データから収集を行う。

#### 4. 研究期間

2014年4月～2015年3月

#### 5. 統計学的事項

(1)慢性腎臓病のステージと血圧、蛋白尿、腎機能、血糖値、HbA1cを検討する。

(2)糖尿病治療薬の有無や服薬数と血圧、蛋白尿、腎機能、血糖値、HbA1cの変化度を検討する。

慢性腎臓病のステージでの比較はANOVA、2群間での比較はt検定を用いる。

### III. 結 果

#### (1) 患者背景

対象となった58例の特徴は男性が71%、平均年齢69±11歳、生活習慣では過去・現在の喫煙者が65%、飲酒歴58%であった。生活習慣病では、高血圧、糖尿病と慢性腎臓病を全例が有し、脂質異常症72%、高尿酸血症40%が有していた。慢性腎臓病の内訳はステージ1(eGFR:90以上)が8%、ステージ2(eGFR:89～60)が17%、ステージ3(eGFR:59～30)が37%、ステージ4(eGFR:29～15)が25%、ステージ5(eGFR:15未満)が13%を占めていた。合併症では、狭心症21%、心筋梗塞の既往13%、脳梗塞の既往26%、脳出血の既往6%、下肢閉塞性動脈硬化症の既往16%、大動脈疾患の既往10%が有していた。循環器疾患専門病院の高血圧・腎臓科に通院する糖尿病を有する慢性腎臓患者であり、高齢者が多く、生活習慣病・循環器合併症を多数有していた。

(2) 慢性腎臓病のステージと糖尿病・高血圧管理  
表1に示すように、各ステージ間で年齢に有意差はなかった。外来の収縮期血圧、拡張期血圧は、各ステージともに良好にコントロールされていた。随時血糖やHbA1c値に有意差はなかった。

表1. CKDステージと年齢・外来血圧・糖尿病管理

CKDステージ	1	2	3	4	5
人数	4	10	21	15	8
年齢(歳)	70±3	65±16	67±12	73±6	70±13
収縮期血圧 (mmHg)	136± 11	126± 18	134± 11	124± 19	129± 24

拡張期血圧 (mmHg)	66±6	71±9	71±9	66±12	67±11
随時血糖 (mg/dl)	112± 14	132± 48	148± 32	136± 44	123± 26
HbA1c(%)	6.6± 1.0	7.2± 1.0	6.9± 0.7	6.3± 1.2	6.5± 0.6

Vs. ステージ1群; \* <0.05

#### (3) 糖尿病治療薬と糖尿病管理・腎機能・タンパク尿の関連

糖尿病治療薬の内訳は、αグリコシダーゼ阻害薬、チアジリジン誘導体、SU薬、ビグアナイド薬、DPP4阻害薬、インスリン製剤がそれぞれ14%、7%、24%、9%、14%、7%に投与されていた。糖尿病治療薬の服薬数は、単剤24%、2剤内服9%、3剤以上内服3%であった。64%の患者が、食事療法のみであった。

内服薬の有無と患者の特徴を検討したところ、表2に示すように、非内服群では、内服群に比べて、腎機能が低く、血糖コントロールは良好な傾向が認められた。

表2. 糖尿病治療薬内服の有無と糖尿病管理・腎機能の関係

	糖尿病治療薬 内服群	糖尿病治療薬 非内服群	P値
人数	21	37	Ns
年齢(歳)	69±9	70±12	Ns
随時血糖(mg/dl)	145±37	129±37	Ns
HbA1c(%)	7.1±0.8	6.5±0.9	0.07
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	49±25	37±23	0.09
尿アルブミン (mg/g·Cr)	1216±1931	328±440	ns

#### (4) 糖尿病治療薬服薬数と糖尿病管理・腎機能・タンパク尿の関連

表3に示すように、単剤内服に比べて、2剤以上の内服を必要とする患者では、血糖コントロールが不十分であった。尿アルブミンには有意差はなかった。

表3. 服薬数と糖尿病管理・腎機能の関係

	単剤 内服群	2剤 内服群	3剤 内服群

人数	14	4	3
年齢(歳)	71±6	62±15	68±11
随時血糖(mg/dl)	140±35	144±22	187±71
HbA1c(%)	6.7±0.8	7.6±0.5*	7.7±0.2*
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	47±29	53±17	55±18
尿アルブミン(mg/g・Cr)	1165±2190	1757±1433	537±320

Vs. 単剤内服群; \* <0.05, 2剤内服群; # <0.05,

#### IV. 考察

慢性腎臓病、高血圧を合併した糖尿病患者は、高齢で他の生活習慣病や循環器疾患を多数合併していた。随時血糖、HbA1c はおおむね良好にコントロールされていた。約 60%が食事療法でコントロールされ、約 40%で薬物治療が行われていた。2剤以上の糖尿病治療薬の内服を要する群では、血糖コントロールが不良であった。

糖尿病治療薬では、 $\alpha$  グリコシダーゼ阻害薬、SU 薬 DPP4 阻害薬が服薬者の半数近くで使用されていた。CKD ステージ 4 以上では食事療法が行われ、糖尿病治療薬内服者は少なかった。

腎機能が良好だが、血糖コントロールに難渋している症例には 2 剤以上の内服が必要であったが、コントロール状態は良好ではなかった。

#### V. 結論

当院に通院する慢性腎臓病、高血圧を合併した糖尿病患者は、複数の生活習慣病・循環器疾患有していた。糖尿病の治療は、主に食事療法が行われ、内服薬は比較的腎機能の良い症例に使用されていた。

#### VI. 参考文献

- 1)日本腎臓学会編: CKD診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社; 2012. 1-99
- 2)日本透析医学会統計調査委員会、統計解析小委員会: 我が国の慢性透析療法の現況(2012 年 12 月 3 日現在). 日本透析医学会雑誌 2014; 47: 1~56
- 3)日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン 2014. 東京: ライフサイエンス出版; 2014. 1-234

# 急性期脳出血における経口降圧薬を用いた 降圧効果に関する研究

国立循環器病研究センター・脳神経内科 医長  
山上 宏

## I. 緒 言

わが国において脳卒中は死因の第4位、要介護疾患の首位である。とくに脳出血は脳卒中の17%～30%を占め、発症率が欧米諸国の数倍高いが、急性期脳出血に対する有効な治療法はほとんどない。血圧は脳出血の最も重要な原因であり、発症時の血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である。したがって、各国の治療ガイドラインでは、収縮期血圧（systolic blood pressure: SBP）180mmHgもしくは平均血圧130mmHgを超える場合に降圧を考慮することが推奨されている。

急性期脳出血例に対する降圧治療としてニカルジピン静注が広く行われており、わが国における全国アンケート調査でも、急性期脳出血の降圧療法としてニカルジピン静注が最も多かった<sup>1</sup>。しかしながら、ニカルジピン静注の長期間の継続は、静脈炎、感染症、頻脈などの合併症を生じる危険性があり、速やかに経口降圧薬による降圧を開始する必要があると考えられるが、急性期脳出血例での適切な経口降圧薬の開始時期、投与量、投与方法などについては、未だ明らかではない。

急性期脳出血における理想的な経口降圧薬は、速やかな降圧効果が得られる一方で、交感神経賦活による頻脈や、脳血流の低下が少ない、粉碎し懸濁液として経鼻胃管からの投与が可能などの条件を考えられる。アゼルニジピンは十分な降圧作用を有しつつ、動物実験における交感神経活性の抑制や<sup>2</sup>、高血圧患者における脳血流予備能の維持<sup>3</sup>、脳梗塞患者における脳血流の維持<sup>4</sup>などが示されている。また、粉末化しても短期間では作用の減弱がないことも確認されている。そこで、急性期脳出血例において、ニカルジピン静注からの離脱と、確実な降圧が得られ、安全な血圧管理が可能であると考えられ、本研究を計画した。

本研究の目的は、発症後3日以内の急性期脳出血患者に対して、経口降圧療法による速やかで安全な

血圧管理を行うため、アゼルニジピン内服の治療効果を検討することである。

## II. 対象・方法

対象は、発症3日以内に当センター脳神経内科に入院した急性期脳出血患者で、登録時に収縮期血圧140mmHg以上またはニカルジピンによる降圧療法を施行中の患者である。既知の脳腫瘍、脳動脈奇形または脳動脈瘤に因る脳出血、脳内血腫が外傷によるものと考えられる患者、緊急の血腫除去手術や脳室ドレナージ術を受ける患者、アゼルニジピンに対する過敏症の既往がある患者は除外した。

脳出血発症72時間以内にアゼルニジピン16mg/日投与を開始した。意識障害や嚥下障害のため経口での内服が困難な患者においては、試験薬を粉砕または懸濁液として経鼻経管栄養より注入した。投与後72時間の血圧ならびに脈拍の推移について調査した。投与開始から3日間は、他の内服降圧薬の併用は禁止し、血圧上昇時はニカルジピン静注によるコントロールを行った。

## III. 結 果

2013年9月より症例登録を開始し、2015年2月末までに20例が登録されてた。男性が15例、平均年齢は $68.2 \pm 10.7$ 歳、脳出血部位は視床出血10例、被殻出血5例、混合型出血1例、皮質下出血2例、橋出血1例、小脳出血1例で、18例が高血圧性脳出血であった。入院時血圧は $177.2 \pm 21 / 96.4 \pm 19.6$ mmHg、脈拍は $74.3 \pm 12.8$ /分。全例で入院後にニカルジピン持続静注が開始され、4例でアゼルニジピン開始前に終了されたが、他の16例では継続されていた。

登録時点での血圧値は $141.6 \pm 10.6 / 77.6 \pm 11.5$ mmHg、脈拍は $80.3 \pm 15.3$ /分であった。全例でアゼルニジピン16mg/日の投与が開始され、アゼルニジピン投与24時間以内に16例で、72時間以内に17

例でニカルビン持続静注が終了となった。アゼルニジピン投与後 24、48、72 時間および 7 日後の血圧の平均値は、139.4/82.4、137.8/80.6、148.4/71.8、136.2/78.8 mmHg、脈拍の平均値は、75.9、74.4、71.8、70.6/分と推移していた。7 日後までに、20 例中 18 例で経口降圧薬の追加あるいは変更が行われていた。投与 7 日後には 19 例中 12 例で血圧 140/90 以下を達成していたが、臨床上問題となる低血圧やアゼルニジピンが原因と思われる副作用の出現は認めなかつた。2 例でニカルジピンが原因と考えられる静脈炎、1 例で原疾患の合併症と考えられる誤嚥性肺炎を生じたが、いずれも退院時には軽快した。

#### IV. 考 察

脳出血発症 7 日以内にアゼルニジピン 16mg/日を投与することによる重篤な有害事象は発生しなかつた。また、20 例中 16 例でアゼルニジピン開始 24 時間以内にニカルビンの投与を終了出来ており、静脈炎を発生した 2 例では、ニカルビン投与が 7 日後まで継続されていた。

一方で、アゼルニジピン投与後 7 日以内に 20 例中 18 例で降圧薬の強化または変更が行われており、急性期脳出血例において 140/90mmHg 以下の充分な降圧を得るためにには、強力な降圧治療が必要であることが推察された。

#### V. 結 論

発症 3 日以内の急性期脳出血例において、アゼルニジピン 16mg/日の投与は、安全な降圧治療が行える可能性がある。

#### VI. 研究協力者

長束一行・国立循環器病研究センター脳神経内科・

部長

杉浦由理・同・専門修練医

宮下光太郎・同・医長

猪原匡史・同・医長

梶本勝文・同・医師

斎藤こずえ・同・医師

田中智貴・同・医師

本山りえ・同・レジデント

高杉純司・同・レジデント

木下直人・同・レジデント

福間一樹・同・レジデント

殿村修一・同・レジデント

#### VII. 参考文献

- 1) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in japan. Hypertens Res. 2009;32:759-764
- 2) Konno S, Hirooka Y, Araki S, et al. Azelnidipine decreases sympathetic nerve activity via antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol. 2008;52:555-560
- 3) Kimura Y, Kitagawa K, Oku N, et al. Hemodynamic influences of azelnidipine, a novel calcium channel blocker, on cerebral circulation in hypertensive patients with ischemic white matter lesions. Hypertens Res. 2008;31:2147-2154
- 4) Watanabe M, Hirano T, Okamoto S, et al. Azelnidipine, a long-acting calcium channel blocker, could control hypertension without decreasing cerebral blood flow in post-ischemic stroke patients. A 123I-IMPPECT follow-up study. Hypertens Res. 2010;33:43-48

# 急性心筋梗塞における急性期高血糖と慢性腎臓病の院内予後及び長期予後に及ぼす影響に関する研究

国立循環器病研究センター・心臓血管内科  
野 口 暉 夫

## I. 緒 言

### はじめに

急性心筋梗塞における primary PCI はその予後を大きく改善したが、種々の因子がその短期並びに長期予後に影響を与えており、その影響を検証することは更なる予後の改善のために不可欠である。多くの因子の中でも急性期高血糖は、従来からの糖尿病や HbA1c などの慢性高血糖とは異なった機序により心筋梗塞の予後に影響を与えることが知られている。すなわち、急性高血糖は酸化ストレスを介して炎症を惹起、アポトーシスを誘導、内皮機能を傷害、血液凝固を活性化し、さらに内因性の心保護作用である虚血プレコンディショニング作用を減弱させることにより、微小循環障害から no-reflow 現象を生じ、また直接的にも再灌流後の心筋を傷害すると考えられるようになった。日本循環器学会など関連 11 学会の ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）においても急性高血糖が新たな項目として追加されるなど、現在、急性心筋梗塞の急性期の危険因子として注目を集めている。

一方、心疾患と腎臓病との相互連関（心腎連関）の重要性が近年、指摘されている。特に臨床面では従来のクレアチニンから、簡易法により糸球体濾過率を算出する eGFR が用いられるようになり、多数例におけるより詳細な検討が可能となった。急性心筋梗塞の急性期には primary PCI による造影剤のみならず、酸化ストレスや炎症などが心臓・腎臓の両者の相互連関に関与するが、ここにも急性期高血糖が強く影響する可能性がある。

今回我々は、これら急性高血糖と慢性腎臓病が急性心筋梗塞の予後に及ぼす影響を臨床面から集学的に検証した。

## 目的

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門における急性心筋梗塞のデータベースをもとに、入院時の血糖値と算出された eGFR 値から、急性高血糖と慢性腎臓病の頻度と、その梗塞サイズ、急性腎障害の発生頻度及び院内死亡率への影響を検討する。さらに長期予後を追跡し、急性高血糖と慢性腎臓病に加え、慢性高血糖の指標である HbA1c の長期予後に及ぼす影響の相互連関について検討する。

また急性期、慢性期の治療介入がそれぞれの院内予後及び長期予後に及ぼす影響について検討する。

## II. 対象・方法

### 対 象

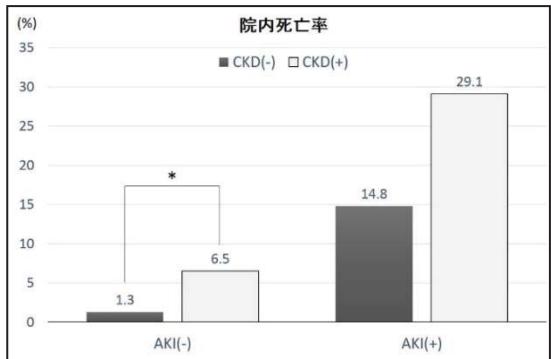
発症後 48 時間以内に国立循環器病研究センターに入院した AMI 患者 760 例を対象とした。

### 方 法

入院時 eGFR <60mL/min/1.73m<sup>2</sup> を CKD(+) とし、AKI ネットワークの基準により AKI(+) を診断した。

## III. 結 果

CKD(+) は 268 例(35%) に認め、AKI(+) は 95 例(13%) に生じた。院内死亡率は AKI(-) においては CKD(+) で有意に高く、AKI(+) でも CKD(+) で高い傾向にあった(図)。多変量解析では、AKI(-) において CKD(+) は院内死亡の独立した予測因子であった(OR 3.1, 95%CI 1.01-10.2; p=0.047)。



#### IV. 考 察

AMIにおいて腎機能障害は cardio-renal interaction によって相互に予後を悪化させることが知られ、最近注目されている。本研究では慢性的に存在する CKD と AMI の急性期に生じる AKI がそれぞれ独立して AMI の短期予後の悪化と関係していることが示された。これらのこととは AMI の更なる予後の改善に重要な示唆を与えるものと考えられる。

#### V. 結 論

AMIにおいてCKDはAKIの発症とは関係なく予後を悪化させる可能性が示唆された。

#### VI. 研究協力者

石原正治 兵庫医科大学  
内科学講座冠疾患科・主任教授  
藤野雅史 国立循環器病研究センター  
心臓血管内科・医師

#### VII. 参考文献

- 1) Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura T, Yoshida M. Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 92: 288-291.
- 2) Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura T, Yoshida M. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. Am Heart J 2003; 146: 674-678.
- 3) Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. Am Heart J 2005; 150: 814-820.
- 4) Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, Nakama Y, Kijima Y, Kagawa E. Is admission hyperglycemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? Eur Heart J 2006; 27: 2413-2419.
- 5) Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Kimura K, Kosuge M, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shinoyama N, Honda T, Ogata Y, Ogawa H, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Comparison of blood glucose values on admission for acute myocardial infarction in patients with versus without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2009; 104: 769-774.
- 6) Moriyama N., Ishihara M., Noguchi T., Sakamoto H., Nakanishi M., Kotani J., Arakawa T., Asaumi Y., Kumasa L., Adachi T., Yamane T., Miyagi T., Nagai T., Fujino M., Matsumoto M., Honda S., Yagyu T., Fujiwara R., Fujino A., Anzai T., Shimizu W., Yasuda S., Ogawa H. Admission hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. Annual meeting of American College of Cardiology. San Francisco, U.S.A., 2013
- 7) Moriyama N., Ishihara M., Noguchi T., Sakamoto H., Nakanishi M., Arakawa T., Asaumi Y., Kumasa L., Kanaya T., Miyagi T., Nagai T., Yamane T., Fujino M., Honda S., Fujiwara R., Anzai T., Kusano A., Goto Y., Yasuda S., Ogawa H. Early as compared to late development of acute kidney injury is a strong predictor of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. Annual meeting of American Heart Association, Dallas, U.S.A., 2013

# 心房細動と心原性塞栓症に対する 薬物・非薬物療法の包括的治療戦略の検討

国立循環器病研究センター・心臓血管内科部長  
草野研吾

## I. 緒言

高齢化社会を迎えて、心房細動(AF)や、それに起因する心原性塞栓症の重要性が増している。近年、心房細動に対する非薬物治療が大きく進歩しているが、肥大型心筋症(HCM)では再発が多いことが報告されている(1)。しかし再発に関連する因子は未だ不明である。

## II. 対象・方法

22人のAFを合併したHCM患者を対象に(女性12人、平均年令65歳、17人が持続性AF)、カテーテルアブレーションとともに、左室拡張能、左房径などのエコー指標を記録し、AF再発とエコー指標の関連を検討した。

Table 1 患者背景

Table 1. Patient Characteristics				
Variable	Total (n=22)	AF recurrence (n=9)	Without AF recurrence (n=13)	P-value
Age (years)	65±11	67±8	64±12	0.52
Female	12 (54.5)	6 (66.7)	6 (46.2)	0.90
Paroxysmal AF	5 (22.7)	2 (22.2)	3 (23.1)	0.96
Persistent AF	17 (77.3)	7 (77.8)	10 (76.9)	0.96
Duration of AF (months)	80±53	107±56	62±45	0.052
Family history of HCM	4 (18.2)	2 (22.2)	2 (15.4)	0.68
Use of AAD	15 (68.2)	5 (55.6)	10 (76.9)	0.29
Echocardiography				
Middle LV thickness (mm)	13±4	12±4	14±5	0.28
LVDD (mm)	45±6	47±2	44±2	0.30
LVDS (mm)	30±7	32±2	28±2	0.26
LVEF (%)	57±14	54±13	50±14	0.48
E	65±18	60±14	68±20	0.31
e'	5±2	4±1	7±2	0.0009
E/e'	14±6	18±7	11±3	0.002
MR (>moderate)	5 (22.7)	2 (22.2)	3 (23.1)	0.96
LVOTO (>30mmHg)	3 (13.6)	3 (33.3)	0 (0.0)	0.03
LA diameter (mm)	48±6	49±5	46±6	0.20
LA volume (ml) <sup>†</sup>	98±38	115±41	86±33	0.08
RFCA				
Pulmonary vein isolation	22 (100)	9 (100)	13 (100)	NS
CTIA	10 (45.5)	2 (22.2)	8 (61.5)	0.12
Second procedure	3 (13.6)	1 (11.1)	2 (15.4)	0.22
Follow-up period (months)	21±12	22±14	20±11	0.72

Data given as mean±SD or n (%). \*Measured on 3-D electrophysiologic mapping. AAD, anti-arrhythmic drug; AF, atrial fibrillation; CTIA, cavo-tricuspid isthmus ablation; E, mitral inflow early filling velocity; e', velocity of early medial mitral annular ascent; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LA, left atrium; LV, left ventricle; LVDD, left ventricular dimension at end-diastole; LVDS, left ventricular dimension at end-systole; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction; MR, mitral regurgitation; RFCA, radiofrequency catheter ablation.

## III. 結果

再発例(n=9)と再発なし(n=13)の間に、年齢、AFの種類、AF罹患期間、左室収縮機能に有意差は認められなかったが、拡張能の指標であるe'あるいはE/e'、流出路狭窄の頻度に有意差が認められた。

Kaplan-Meier解析にて、E/e'≥15が有意に再発の有無と関連していた(P<0.001)。

多変量解析ではE/e'が独立したAF再発の指標となつた。

Figure 1 AF再発とE/e'のKaplan-Meier解析。E/e'≥15がAFの再発に強く関連していた。

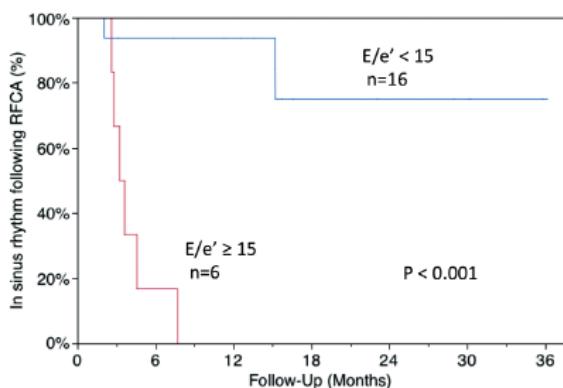


Table 2 AF再発に関連する因子の多変量解析。

Table 2. Predictors of AF Recurrence	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
E/e'	1.19 (1.07-1.33)	0.002	1.16 (1.01-1.37)	0.03
Duration of AF (months)	1.02 (1.00-1.03)	0.02	1.01 (0.99-1.03)	0.40
LA volume (ml) <sup>†</sup>	1.02 (1.00-1.03)	0.04	1.00 (0.98-1.02)	0.28
LA diameter (mm)	1.14 (1.00-1.33)	0.05		
LVOTO (>30mmHg)	3.99 (0.83-15.1)	0.08		
CTIA	0.50 (0.11-1.92)	0.32		
Second procedure	0.77 (0.04-4.28)	0.80		

<sup>†</sup>Measured on 3-D electrophysiologic mapping. Abbreviations as in Table 1.

## IV. 考察

HCMに伴うAFは、心原性脳塞栓の高リスク群として知られている一方、房室伝導が旅行でしばしば頻拍を伴いやすく、臨床的に非常にやっかいな疾患である。過去には、左房のvolumeや拡張能がAF再発の予測因子であったことが報告されているが、今回の研究(2)の結果、左房圧と相關するE/e'がAF再発の間に極めて良好な関連が示唆された。HCMに伴うAFに対する肺静脈隔離術をする際に、E/e'<15がひとつの考慮すべき指標となると考えられる。

## V. 結 論

HCM に伴う AF の治療には、左室拡張能の指標のうち、E/e'が再発予測因子として最も有用である。

## VI. 研究協力者

相庭武司・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医長

野田 崇・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医長

岡村英夫・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医長

宮本康二・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医師

中島育太郎・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医師

石橋耕平・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医師

和田 暁・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医師

小口泰尚・

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医師

## VII. 参考文献

- 1) Kilicaslan F, Verma A, Saad E, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2006;3:275-280.
- 2) Okamatsu H, Ohara T, Kanzaki H, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J. 2015;79:419-424

# 起立負荷時心拍変動解析による自律神経機能と冠動脈疾患の相関解析

国立循環器病研究センター・動脈硬化糖尿病内科  
玉那覇 民子

## I. 緒 言

・安静時的心拍変動は加齢によって減少し、自律神経障害が生じると、自律神経のバランスは交感神経優位へ偏位する。

心拍変動を周波数に分けるスペクトル分析において、高周波域(HF; High Frequency, >0.15Hz)は3秒から4秒程度の周期を持つ呼吸を信号源とする変動波であり副交感神経の影響を受ける。低周波域(LF; Low Frequency, 0.04~0.15Hz)は、Meyer波による約10秒周期の血圧変動を信号源とする波動であり交感神経と副神経活動の影響を受ける<sup>1)</sup>。

・自律神経障害は、QOLの低下や死亡率増加の原因となる。糖尿病患者で起立負荷時の心拍変動解析での自律神経機能の評価を行った。

## II. 対象・方法

対象は糖尿病患者46人(男性68%、平均年齢65.2歳)において 1)罹病期間、HbA1c、網膜症の有無、Cre、LDL-C、HDL-C、TG、BNP、冠動脈疾患の有無を調査。2)CVRR、HF、LFを起立負荷前後で測定し、上記調査項目との関連を検討した。また冠動脈疾患の既往の有無でのCVRR、HF、LFとの関連について検討した。

表1. 患者背景

症例数	46
男性	31 (67)
年齢(歳)	65.2 ± 5.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 5.17
HbA1c (%)	8.9 ± 2.1
罹病期間(年)	15.2 ± 9.7
網膜症	18 (38)
Cre (mg/dL)	1.19 ± 0.87
LDL-C (mg/dL)	110.9 ± 40.7
HDL-C (mg/dL)	45.0 ± 19.7
TG (mg/dL)	176.9 ± 86.9
BNP (pg/mL)	115.5 ± 197

\*データは例数(%)または平均値±標準偏差(SD)

## III. 結 果

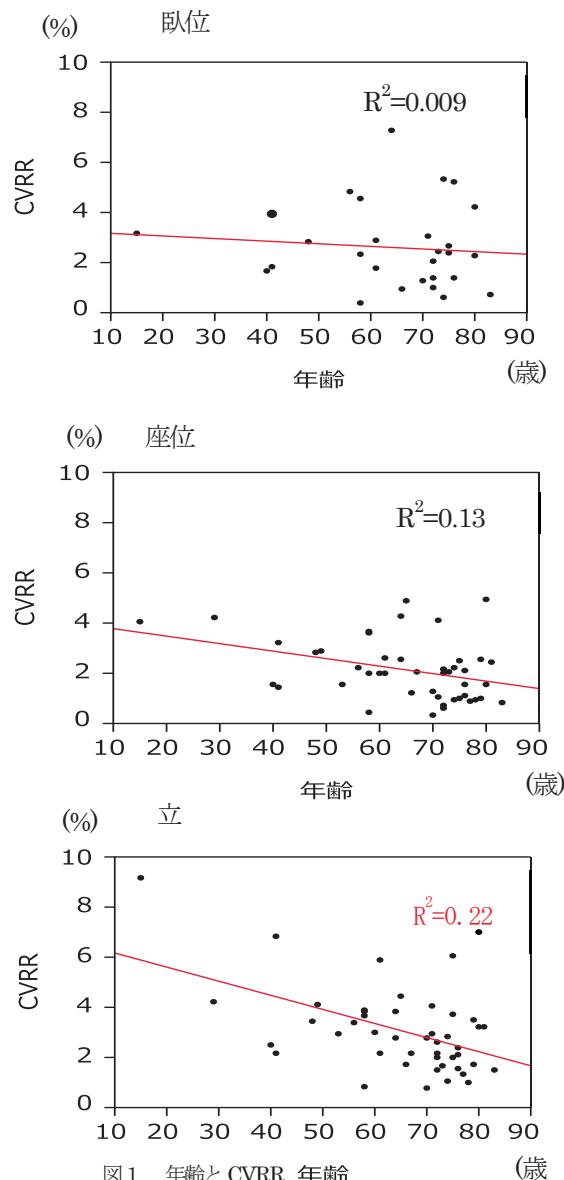


図1 年齢と CVRR 年齢 (歳)

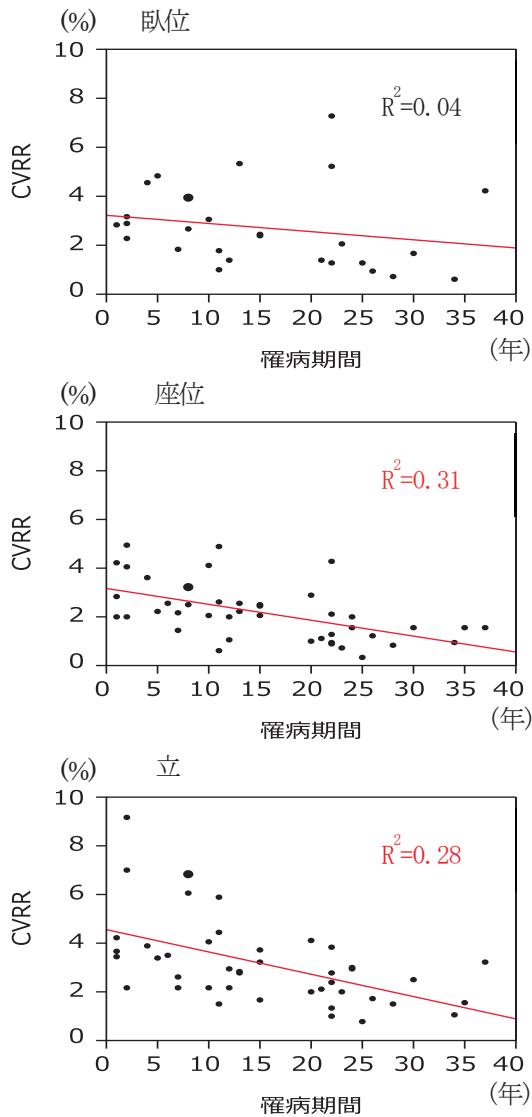


図2 罹病期間とCVRR

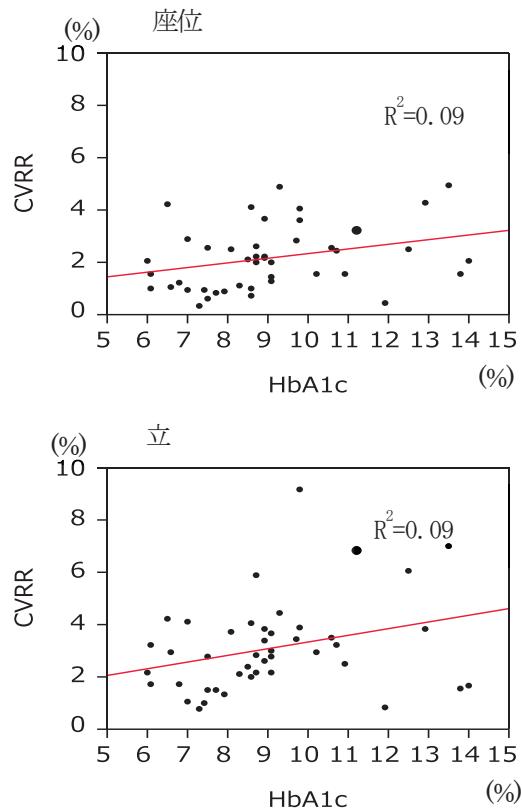


図3 HbA1cとCVRR

### まとめ(1)

- ① CVRR は、臥位では年齢、罹病期間と相関が認められなかったが、立位では年齢( $R^2=0.21$ )、罹病期間( $R^2=0.25$ )と相関が認められた。
- ② CVRR は、HbAc1 と相関が認められなかった。

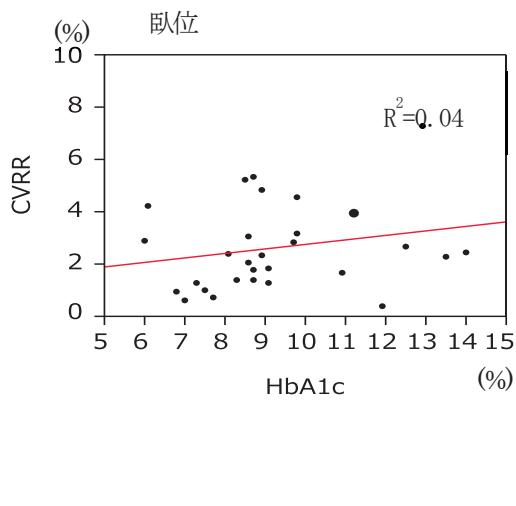
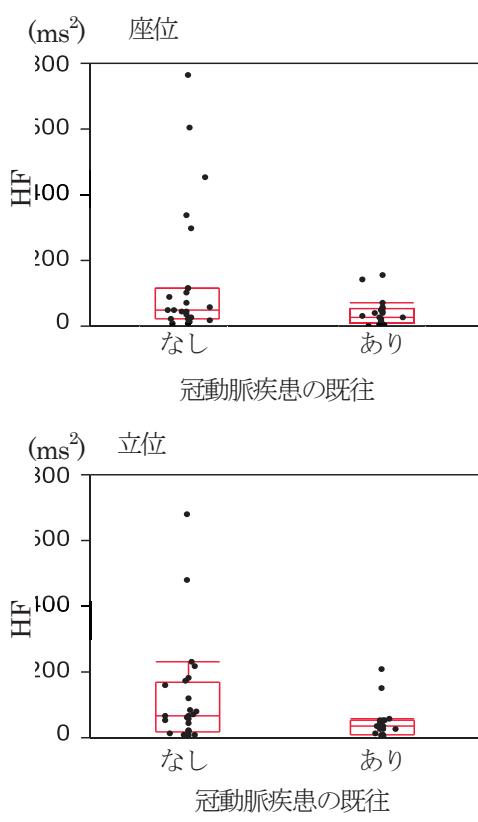
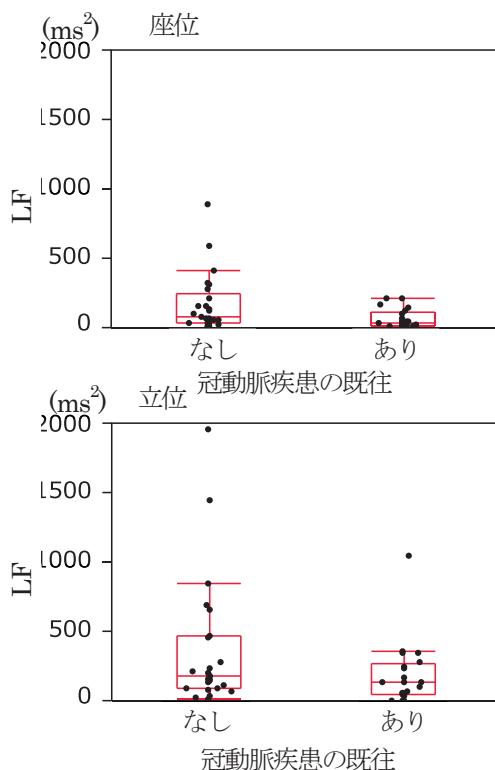
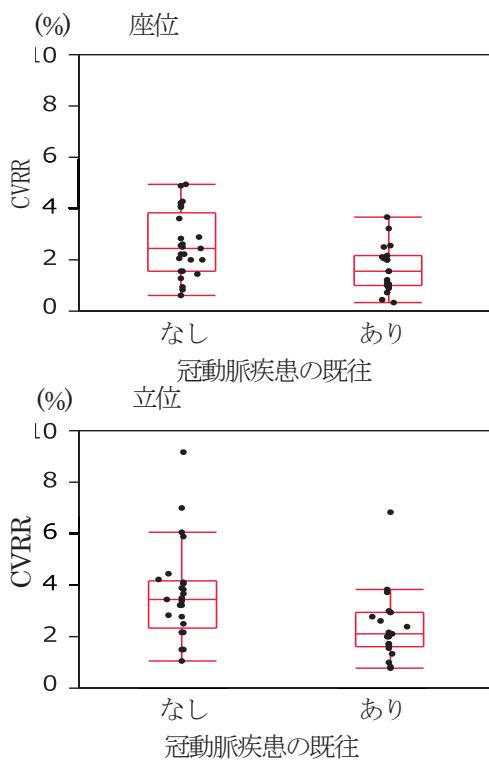


表2. 患者背景、冠動脈疾患の既往の有無

	冠動脈疾患の既往 (+)	冠動脈疾患の既往 (-)	P
症例数	21	25	
男性	17 (80)	14 (56)	0.2068
年齢 (歳)	68.7 ± 9.8	62.0 ± 17.2	0.1256
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 2.9	26.3 ± 6.5	0.6728
HbA1c (%)	9.0 ± 2.2	9.0 ± 2.1	0.9283
罹病期間 (年)	19.2 ± 7.1	12.5 ± 10.8	<b>0.0275</b>
網膜症	13 (62)	13 (20)	<b>0.0012</b>
Cre (ng/dL)	1.31 ± 0.60	1.08 ± 1.06	0.4124
LDL-C (mg/dL)	108.7 ± 47.5	115.3 ± 34.4	0.5929
HDL-C (mg/dL)	44.1 ± 25.0	46.4 ± 15.5	0.7100
TG (ng/dL)	167.9 ± 64.8	187.2 ± 102.7	0.4783
BNP (pg/mL)	161.6 ± 270.5	70.6 ± 85.5	0.1953

\*データは例数(%)または平均値±標準偏差(SD)



	冠動脈疾患の既往 あり群 (n=22)	冠動脈疾患の既往 なし群 (n=25)	P
CVR-R : 座位(%)	$1.63 \pm 0.89$	$2.58 \pm 1.26$	<b>0.0054</b>
CVR-R : 立位(%)	$2.38 \pm 1.33$	$3.67 \pm 1.82$	<b>0.0100</b>
H F : 座位( $\text{ms}^2$ )	$39.03 \pm 41.7$	$136.34 \pm 200.16$	<b>0.0343</b>
H F : 立位( $\text{ms}^2$ )	$42.77 \pm 26.37$	$117.64 \pm 157.22$	<b>0.0421</b>
L F : 座位( $\text{ms}^2$ )	$62.91 \pm 69.20$	$167.63 \pm 208.76$	<b>0.0334</b>
L F : 立位( $\text{ms}^2$ )	$183.18 \pm 230.3$	$355.00 \pm 465.90$	0.1313

図7 冠動脈疾患の既往の有無における起立負荷によるCVRR, HF, LFの変化

#### まとめ(2)

- ・冠動脈疾患の既往あり群(21例)となし群(25例)で
- ① 既往あり群は、罹病期間が長く、糖尿病性網膜症の合併症が有意に多かった。
- ② CVRRは、座位(P=0.0054)、立位(P=0.0100)とも有意差を認めた。
- ③ HFは、座位(P=0.0343)、立位(P=0.0421)とも有意差を認めた。

#### IV. 考 察

安静時的心拍変動は加齢によって減少し、自律神経障害が生じると、自律神経のバランスは交感神経優位へ偏位することが知られている。本研究において、糖尿病患者でも同様に年齢と副交感神経の指標としてのCVRRは年齢と負の相関を認めた。また糖尿病

の罹病期間とも相関が認められた。

心拍変動のLF成分およびHF成分の振幅は、加齢によって減少する。

起立すると重力負荷により、下肢および体幹の容積静脈への血液の貯留が起こり、大動脈弓および頸動脈小体の圧受容体は、速やかに血圧を正常化させる自律神経反射を促進させ、交感神経を亢進、副交感神経を抑制することで、心拍数および収縮力を増大させ、容積血管を収縮させ、血圧を維持する。

起立による重力方向の変化の影響をみる方法としては Head-up tilt 試験がある。Head-up tilt によって、平均 R-R 間隔は短縮し、HF 成分の振幅は減少する。これら変化は静脈還流の減少に対する心臓迷走神経活動の抑制を反映する<sup>2)</sup>。本研究においては、座位に較べ立位では、CVRR の短縮が認められた。

冠動脈疾患では、心筋梗塞の既往がなくとも、高率に心臓迷走神経機能障害を認め<sup>3)</sup>、原因は喫煙、肥満、糖尿病、運動不足、ストレスなどの冠動脈危険因子が報告されている<sup>4)</sup>。

冠動脈疾患患者において、Head-up tilt での起立に対する HF の減少や LF の増加を示し、交感神経の過緊張は冠動脈疾患の予後との関連の報告がある。

本研究では、冠動脈疾患患者において HF の減少を認めたが、LF も減少していた。β ブロッカー内服の関連を検討したが、明らかな影響は認められなかった。今後冠動脈病変の数や部位などとの関連について検討が必要である。

## V. 結 論

- 自律神経機能の評価では、立位負荷は有用である。
- 自律神経機能障害と冠動脈疾患において相関が認められた。

## VI. 研究協力者

岸本 一郎・国立循環器病研究センター・医長  
横野 久士・国立循環器病研究センター・医長  
大畑 洋子・国立循環器病研究センター・医員  
橡谷 真由・国立循環器病研究センター・医員  
肥塚 謙・国立循環器病研究センター・レジデント  
菱田 藍・国立循環器病研究センター・レジデント

## VII. 参考文献

- Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in

human by heart rate spectral analysis. Am J Physiol 1985;248:H151-H153

- Vyvrial T, Bryg RJ, Maddens ME, et al. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol 1989;63:1173-1120
- Hayano J, Yamada A, Mukai S, et al. Severity of coronary atherosclerosis correlates with the respiratory component of heart rate variability. Am Heart J 1991;121:1070-1079
- 井上 博. 冠動脈疾患. In: 早野 一郎 (編). 循環器疾患と自律神経機能. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2010.p.149-151

# 不整脈疾患でのカテーテル治療およびデバイス治療の有用性と合併症に関する研究

国立循環器病研究センター・不整脈科 医長  
野 田 崇

## I. 緒 言

不整脈治療には抗不整脈などによる薬物治療、カテーテルアブレーション(RFCA)や植込み型除細動器(ICD)などの非薬物治療が用いられるが有効性や副作用、合併症から決定的な根治治療とはなり得ていない。当事業の目的は病院データベースを用いて、不整脈疾患での薬剤やRFCAおよびICDなどの植込みデバイスでの有効性や副作用および合併症を検討することである。

## II. 対象・方法

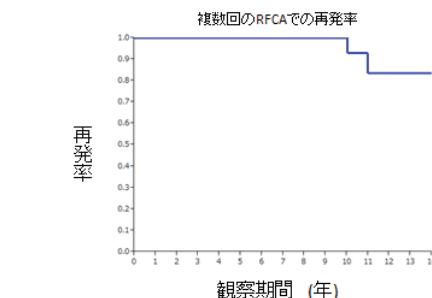
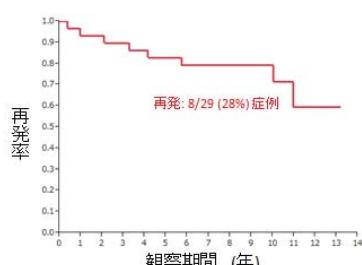
術後先天性心疾患患者におけるRFCAの有用性の検討を行うため、2000年1月～07年12月に先天性心疾患で術後にマクロリエントリー性心房頻拍(AT)を起こし、RFCAを施行した32例(年齢 $45\pm 18$ 歳、男性18例、女性14例)について急性期の成功率および合併症ならびに慢性期の再発率について検討を行った。

## III. 結 果

32症例の44のマクロリエントリー性ATを対象とした。

表1 マクロリエントリー性ATの種類と成功率

種類	成功率
心房粗動 (n=20)	19/20 (95%)
瘢痕関連 AT (n=20)	18/20 (90%)
ダブルループ AT (n=4)	4/4 (100%)



RFCAは91%で成功し、経過中(経過期間中央値9.2年)に8例にて再発を認めたが、再アブレーションにより、最終的に2例のみATが残存した。また手技中には主要な合併症を認めず、安全に手技を行うことが可能であった。

## IV. 考 察

術後先天性心疾患患者におけるATへのRFCAについては短期間の成果についての報告はあったが<sup>1)</sup>、中央値9.2年という長期においても88%の症例にて洞調律を維持しており、術後先天性心疾患患者におけるATへのRFCAは安全で、効果的であると考えられた。

## V. 結 論

術後先天性心疾患患者におけるATへのRFCAは、有用であり、安全に施行可能である。

## VI. 研究協力者

草野研吾 国立循環器病研究センター心臓血管内科部長  
鎌倉史郎 国立循環器病研究センター臨床検査部門長

## VII. 参考文献

- 1) Nakagawa H et al. Circulation. 2001; 103: 699-709